



MINISTÉRIO DA SAÚDE



PROTÓCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

BRASÍLIA - DF
2018



MINISTÉRIO DA SAÚDE

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Brasília – DF
2018



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Brasília – DF
2018



2018 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 – 2018 – 350 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, 8º andar.
Brasília - DF - CEP: 70058-900
Tel.: (61) 3315-3466
Site: www.conitec.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

Rua João Julião, 331 – Bela Vista
São Paulo - SP
Tel.: (11) 3549-1000
Site: www.hospitaloswaldocruz.org.br

Assessoria de conteúdo

Evilene Lima Fernandes
Kátia Crestine Poças
Leandro Queiroz Santi
Luciana Teodoro de Rezende Lara

Supervisão Geral

Ana Paula N. Marques de Pinho
Artur Felipe Siqueira Brito
Clarice Alegre Petramale
Jeferson G. Fernandes

Maria Inez Pordeus Gadelha
Paulo Dornelles Picon
Vania Cristina Canuto Santos

Revisão

Anna Maria Buehler (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Camila Araujo da Silva (HAOC)
Edison Vieira de Melo Junior (DGITS/MS)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Haliton Alves de Oliveira Junior (HAOC)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS/MS)
Letícia Faria Serpa (HAOC)
Sarah Nascimento Silva (DGITS/MS)
Tacila Pires Mega (DGITS/MS)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)

Editora responsável

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria-Executiva
Subsecretaria de Assuntos Administrativos
Coordenação-Geral de Documentação e Informação
Coordenação de Gestão Editorial
SIA, Trecho 4, lotes 540/610
CEP: 71200-040 – Brasília/DF
Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7794
Site: <http://editora.saude.gov.br>
E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Normalização:

Editora MS/CGDI

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018.

424 p. : il.

ISBN 978-85-334-2671-9

1. Protocolos Clínicos. 2. Diretrizes terapêuticas. 3. Diagnóstico. I. Título

CDU 083.744

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2018/0484

Título para indexação: *Clinical Practice Guidelines*

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	05
ACNE GRAVE.....	07
ANEMIA APLÁSTICA, MIELODISPLASIA E NEUTROPENIAS CONSTITUCIONAIS.....	22
ANGIOEDEMA.....	47
APLASIA PURA ADQUIRIDA CRÔNICA DA SÉRIE VERMELHA.....	60
ARTRITE REATIVA.....	75
CARCINOMA DE MAMA.....	88
DDT ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA.....	135
DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE.....	176
DOENÇA CELÍACA.....	193
ENDOMETRIOSE.....	206
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA.....	227
HIPERPROLACTINEMIA.....	242
HIPOPARATIREOIDISMO.....	259
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO.....	272
ICTIOSE HEREDITÁRIAS.....	283
INSUFICIÊNCIA ADRENAL PRIMÁRIA – DOENÇA DE ADDISON.....	298
INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA.....	313
MIASTENIA GRAVIS.....	324
RAQUITISMO E OSTEOMALÁCIA.....	345
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ.....	364
TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR.....	383
UVEÍTES POSTERIORES NÃO INFECCIOSAS.....	410

MINISTÉRIO DA SAÚDE

O Ministério da Saúde (MS) é responsável pela organização e elaboração de planos e políticas públicas voltados à promoção, prevenção e assistência à saúde dos brasileiros. Através de várias ações o MS promove condições para a proteção e recuperação da saúde da população, reduzindo as enfermidades, controlando as doenças endêmicas e parasitárias e melhorando a vigilância à saúde, dando, assim, mais qualidade de vida aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. Devem ser baseados em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas. Os PCDT orientam assistência médica e farmacêutica e auxiliam os gestores de saúde nas três esferas de governo, como instrumento de apoio na disponibilização de procedimentos e na tomada de decisão nos aspectos da saúde.

Sendo assim, este livro tem o propósito de apresentar documentos que reafirmam o compromisso do ministério em qualificar a saúde dos cidadãos.

PROGRAMA DE APOIO

O Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS) é uma ação do MS dirigida ao fortalecimento do SUS em parcerias com hospitais filantrópicos de qualidade reconhecida. Foi instituído pelo Decreto nº 2.536, de 7 de abril de 1998, que dispunha sobre a concessão do Certificado de Entidade de Fins Filantrópicos a que se refere o inciso IV do art. 18 da Lei nº 8.742, de 7 de dezembro de 1993, e dá outras providências. Esse decreto determinou pela primeira vez a possibilidade de as entidades de filantropia se beneficiarem de isenções fiscais por meio de projetos voltados ao SUS.

Baseadas em temas prioritários determinados pelo MS, as instituições parceiras apresentam projetos a serem executados em um período de três anos. Dentre as parcerias realizadas, encontra-se o Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC - SP). Os PCDT apresentados neste volume foram elaborados em parceria com o HAOC por meio do PROADI-SUS, no triênio 2015-2017.

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ

Em 2008, ao lado de outras cinco entidades privadas, o Hospital Alemão Oswaldo Cruz foi habilitado pelo MS como “Hospital de Excelência”. Criado esse vínculo formal com o poder público, em novembro de 2008, foi assinado o Termo de Ajuste para Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS, na condição de Entidade Beneficente de Assistência Social, para os triênios 2009-2011. Um novo termo foi assinado para o triênio 2012- 2014 e renovado para o triênio 2015-2017.

O HAOC, em seus 120 anos, preocupa-se em evoluir sempre, orientando suas ações à melhor forma de levar a medicina de alta qualidade aos pacientes. Todos esses anos foram orientados pela mesma premissa de atuação, que agora se transforma em compromisso renovado: “immer besser”, fazer sempre o melhor. 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, Telemedicine for the Mobile Society - TEMOS e Surgical Review Corporation - SRC.

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

O HAOC apresenta posicionamento estratégico em desenvolver a educação e a pesquisa na área da saúde, em 2014 o Ministério da Educação credenciou a Faculdade de Educação em Ciências da Saúde. 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 (UATS) do IECS.

SUSTENTABILIDADE SOCIAL

O projeto de “Elaboração, Revisão e Implementação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas” é desenvolvido pelo HAOC e visa, conforme as prioridades definidas pelo 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.



Acne grave

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº. 1159, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2015

Aprova o Protocolo de uso da isotretinoína no tratamento da acne grave.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a acne grave no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo de uso da isotretinoína no tratamento da acne grave.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da acne grave, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizados para o tratamento da acne grave.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 143/SAS/MS, de 31 de março de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 62, de 01 de abril de 2010, seção 1, pág. 31.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

ACNE GRAVE

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A busca na literatura foi realizada avaliando os artigos publicados entre 1980 e setembro de 2009 com os termos MeSH *acne vulgaris* e *therapeutics* e limitados a ensaios clínicos, meta-análises ou diretrizes terapêuticas, escritos na língua inglesa e com estudos com humanos. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: MEDLINE/PubMed, Cochrane e SciELO. A busca gerou 292 artigos, sendo que a maioria descrevia estudos com terapias tópicas, hormonais e laser, entre outros. Quando a busca foi restringida ao tema de interesse do Protocolo, com os termos MESH *acne vulgaris* e *isotretinoin*, foram encontrados 40 artigos. Foram excluídos na análise estudos que descreviam o uso da isotretinoína para outros fins terapêuticos, tratamentos com fórmula de isotretinoína não disponível no Brasil (micronizada), tratamentos para acne que não incluíam a isotretinoína e estudos que somente avaliavam aspectos específicos dos efeitos adversos laboratoriais e moleculares do tratamento com isotretinoína. Dessa seleção foram analisados 11 ensaios clínicos randomizados (ECR) e duas diretrizes terapêuticas utilizadas neste Protocolo. Na biblioteca Cochrane foram encontradas quatro revisões sistemáticas, mas apenas uma foi avaliada, visto que as demais eram referentes a tratamentos diversos para acne que não isotretinoína. Foram utilizados também os estudos não indexados pertinentes ao tema.

Em 26/08/2014, foi realizada atualização da busca na literatura com os critérios de inclusão originalmente empregados. Na base MEDLINE/PubMed foi utilizada a estratégia ("*acne vulgaris*"[MeSH Terms] OR severe acne[Title/Abstract]) OR acne conglobate[Title/Abstract] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND ("2009/09/01"[PDAT]: "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])). Nessa base foram localizados 219 estudos, sendo 10 meta-análises e 63 revisões sistemáticas; foram selecionados 20 estudos para leitura, resultando na inclusão de quatro deles.

Na base Embase, utilizando a estratégia 'acne'/mj OR 'severe acne:ti' AND ([systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2009]/sd, identificaram-se 75 resultados. Essa busca não resultou na inclusão de novos estudos.

Também foi realizada busca por revisões sistemáticas da Cochrane com o termo "acne:ti", recuperando-se cinco revisões completas; porém, nenhuma preencheu os critérios de inclusão.

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, avaliando métodos de tratamento alternativos ou técnicas ou produtos não aprovados no Brasil, com graves problemas metodológicos ou resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em nova recomendação. Foi ainda consultada a base de dados UpToDate versão 22.10.

Ao todo, incluem-se 41 referências neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A acne é uma dermatose extremamente comum na prática médica. Em levantamento epidemiológico realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, a acne foi a causa mais frequente de consultas ao dermatologista, correspondendo a 14% de todos os atendimentos(1). Outros estudos epidemiológicos mostram que 80% dos adolescentes e adultos jovens entre 11 e 30 anos irão apresentar acne(2). Seu tratamento justifica-se tanto pela possibilidade de evitar tanto lesões cutâneas permanentes quanto pelo aparecimento ou agravamento de transtornos psicológicos, oriundos do abalo à autoestima ocasionado pelas lesões(3-5).

Os principais fatores etiopatogênicos relacionados com a acne são: 1) produção de andrógenos pelo organismo, 2) produção excessiva de sebo, 3) alteração na descamação do epitélio do ducto da glândula sebácea, 4) proliferação de *Propionibacterium acnes* e 5) respostas inflamatórias e imunológicas do indivíduo(6).

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

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

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

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de acne é clínico e caracterizado por lesões cutâneas variadas como comedões abertos e fechados, pápulas inflamatórias, pústulas, nódulos, cistos, lesões conglobatas e cicatrizes. As lesões acometem principalmente a face e o dorso, mas podem estender-se para a região superior dos braços e o tórax anterior.

A acne pode ser classificada quanto à sua gravidade, o que se torna muito importante para a tomada de decisões terapêuticas(6).

Acne não inflamatória:

- Acne comedônica (grau I): presença de comedões abertos.

Acne inflamatória:

- Pápulopustulosa (grau II): pápulas inflamatórias ou pústulas associadas aos comedões abertos;
- Nodulocística (grau III): lesões císticas e nodulares associadas a qualquer das lesões anteriores;
- Conglobata (grau IV): presença das lesões anteriores associadas a nódulos purulentos, numerosos e grandes formando abscessos e fistulas que drenam material purulento.

Outras informações clínicas que determinam a gravidade da acne são a extensão das lesões e a presença de cicatrizes.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devido ao seu potencial teratogênico e às várias reações adversas possíveis, o tratamento com isotretinoína oral para acne deve ser restrito aos casos mais graves e refratários a outras medidas terapêuticas, bem como àqueles pacientes em que se espera ótima adesão aos cuidados necessários durante o tratamento.

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições entre 1 e 4 e, necessariamente, a quinta condição:

1. Acne nodulocística grave;
2. Acne conglobata;
3. Outras variantes graves de acne;
4. Acne com recidivas frequentes, requerendo cursos repetidos e prolongados de antibiótico sistêmico (2,6-8);
5. Ausência de resposta satisfatória ao tratamento convencional, incluindo antibiótico sistêmico administrado por um período de pelo menos 2 meses(6). Um exemplo de opção de antibiótico é a eritromicina na dose de 1.000 mg/dia.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- Gestação;
- Amamentação;
- Hipersensibilidade à isotretinoína, à vitamina A ou aos componentes da fórmula.

7 CASOS ESPECIAIS

O uso de isotretinoína deve ser evitado ou realizado com cautela nos casos de:

- Insuficiência hepática: não há descrição na literatura de valores alterados de transaminases hepáticas que tornem o uso de isotretinoína contraindicado;
- Pacientes menores de 15 anos;
- Alterações no metabolismo de lipídios expressas pelo nível sérico de triglicerídeos acima de 500 mg/dL ou nível sérico de colesterol total acima de 300 mg/dL(9-12). Os pacientes excluídos por alteração no metabolismo dos lipídios poderão ser incluídos neste Protocolo após correção da dislipidemia por tratamento específico;
- Ausência de condições de compreender e executar as orientações médicas.

Nas mulheres em idade fértil, o uso da isotretinoína está contraindicado, exceto se preencherem todos os requisitos abaixo:

- apresentar acne nodulocística grave, refratária à terapia usual;
- mostrar-se confiável para compreender e executar as orientações dadas;
- ter recebido orientações verbais e por escrito sobre os riscos do uso de isotretinoína durante a gestação e riscos de possíveis falhas dos métodos contraceptivos utilizados;

- iniciar, preferencialmente, o tratamento no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual regular;
- fazer uso de dois métodos anticoncepcionais desde 2 meses antes do tratamento até 2 meses após seu término. O teste sorológico de gravidez deve ser negativo antes do início e realizado mensalmente até 5 semanas após a última administração da isotretinoína(13,14).

8 TRATAMENTO

A escolha do tratamento da acne compreende uma série de opções que irão variar de acordo com a gravidade do quadro. Essas opções incluem o uso de substâncias de limpeza de pele, retinoides e fármacos antibacterianos tópicos para os casos mais leves até o uso de antibióticos sistêmicos, terapias hormonais e, para casos mais graves e resistentes, o uso da isotretinoína.

Os ECR que avaliaram o uso da isotretinoína oral para o tratamento da acne foram analisados em uma revisão sistemática realizada em 1999(15), a única realizada até o momento com esse fim. Essa revisão sistemática buscou ECR com a palavra-chave acne e avaliou publicações sobre todos os tipos de tratamento para todos os graus de acne. Foram selecionados 250 artigos por meio desta análise; destes, apenas nove estudavam o uso da isotretinoína oral e serão descritos brevemente a seguir.

Peck et al.(16) realizaram um dos primeiros estudos comparando isotretinoína oral com placebo em pacientes com acne grave. Ele avaliou 33 pacientes randomizados em dois grupos, sendo que aqueles que receberam isotretinoína o fizeram em uma dose média de 0,65 mg/kg/dia por 16 semanas. Os resultados clínicos favoráveis ao uso da isotretinoína foram estatisticamente significativos, mas o estudo tem muitas limitações metodológicas, pois, além do número pequeno de pacientes, cerca de metade daqueles no grupo placebo precisaram sair do estudo por piora clínica.

Estudos comparando isotretinoína oral com outras terapias sistêmicas foram feitos por Prendiville et al.(17) e Lester et al.(18) utilizando dapsona e tetraciclina respectivamente. O primeiro estudo foi realizado com 40 pacientes com acne grave randomizados para receber isotretinoína 40 mg/dia ou dapsona 100 mg/dia e acompanhados por 16 semanas. Ambos os grupos apresentaram melhora clínica significativa, porém no grupo da dapsona essa melhora foi mais tardia. Na comparação entre os grupos, aquele que recebeu isotretinoína teve melhora maior, mas a análise estatística não é descrita para todas as variáveis. Lester et al. avaliaram 30 pacientes randomizados para receber isotretinoína 1,0 mg/kg/dia ou tetraciclina 1.000 mg/dia. Não houve diferença significativa entre os grupos na semana 12; porém, no seguimento pós-terapia, os pacientes que usaram isotretinoína tiveram melhora significativa no número e tamanho dos cistos, assim como na contagem de comedões e pústulas.

No início da década de 1980, uma série de trabalhos foi feita para avaliar a resposta clínica da acne a doses variadas de isotretinoína.

Em 1980, Farrel et al. (19) publicaram um ECR com 14 pacientes divididos em três grupos para uso de isotretinoína 1,0, 0,5 e 0,1 mg/kg/dia por 12 semanas e mostrou diferença significativa em todos os pacientes em comparação ao estado basal, mas sem diferença entre os grupos. Logo após, em 1982, King et al.(20) avaliaram por 16 semanas 28 pacientes randomizados em três grupos com as mesmas doses do estudo anterior e mostraram resultados semelhantes tanto na resposta clínica como na taxa de redução de sebo, sem diferença entre os grupos. Em 1983, Jones et al.(21) e Stewart et al.(22) publicaram trabalhos com metodologia similar e mostraram que, num grupo de 76 e 22 pacientes, respectivamente, a taxa de excreção de sebo foi significativamente menor no grupo que recebeu 1,0 mg/kg/dia de isotretinoína comparada à dos outros grupos, mas a avaliação clínica da acne não mostrou diferença entre eles. Em todos esses trabalhos, especialmente no de Jones et al.(21), que seguiu os pacientes por 16 semanas após o término do tratamento, houve tendência a menos recaídas nos grupos com doses maiores de isotretinoína, mas esses dados não tiveram análise estatística.

Também em 1983, Van der Meerer et al.(23) mostraram, em ECR com 58 homens com acne conglobata, que não houve diferença significativa na avaliação clínica da acne entre grupos que recebiam 0,5 mg/kg ou 1,0 mg/kg de isotretinoína via oral. Esse resultado foi avaliado após 12 semanas e mostrou que os efeitos adversos clínicos foram mais frequentes e mais graves nos pacientes que receberam dose maior do medicamento.

Em 1984, foi publicado por Strauss et al.(24) o maior ECR comparando a eficácia de diferentes doses de isotretinoína em 150 pacientes alocados em caráter multicêntrico. Esse foi o primeiro trabalho a mostrar diferença significativa na avaliação do grau de acne entre os grupos de 1,0 mg/kg/dia e 0,1 mg/kg/dia já a partir da quarta semana após o término do tratamento. Mostrou também que apenas 10% dos pacientes que receberam a dose maior de isotretinoína necessitaram de retratamento, contra 42% dos que receberam a dose menor. Baseadas nesses estudos, surgiram recomendações para o uso de dose maior de isotretinoína com vistas a resposta clínica sustentada. Ainda que os efeitos adversos sejam mais frequentes em pacientes que receberam uma dose maior do medicamento, geralmente são efeitos adversos de pouca gravidade e reversíveis ao término da terapia.

Em 1993, com o objetivo de avaliar recidivas e necessidade de retratamento, Layton et al.(25) publicaram estudo observacional com 88 pacientes após 10 anos de uso de isotretinoína 0,5 mg/kg/dia a 1,0 mg/kg/dia por 16 semanas ou até 85% de melhora clínica. Os achados foram que 61% estavam sem lesões, 16% necessitaram terapia complementar com antibióticos e 23% voltaram a ser tratados com isotretinoína.

Em 2001, Gollnick et al.(26) realizaram um ECR aberto com 85 pacientes do sexo masculino com acne grave (grau 4). Foram randomizados 50 pacientes para receber minociclina 100 mg/dia mais ácido azelaico 20% gel tópico e 35 pacientes para receber isotretinoína em doses regressivas iniciando com 0,8 mg/kg/dia até 0,5 mg/kg/dia. Os pacientes receberam os respectivos tratamentos por 6 meses e depois foram seguidos por mais 3 meses, sendo que o grupo da minociclina seguiu recebendo ácido azelaico tópico e o grupo da isotretinoína, não. Ambos os tratamentos foram eficazes, porém a isotretinoína foi superior. Os efeitos adversos foram leves em ambos os grupos.

Em 2006, Kaymak & Ilter(27) avaliaram em estudo observacional com 100 pacientes em tratamento para acne com isotretinoína na dose de 100 mg/kg/dose total com doses diárias de 0,5-1,0 mg/kg/dia. Os desfechos foram melhora clínica e efeitos adversos: 91% dos pacientes tiveram cura das lesões e 9% melhora parcial. Apenas efeitos adversos mucocutâneos foram relatados, sendo que 100% dos pacientes apresentaram queilite.

No ano seguinte, Akman et al.(28) realizaram um ECR para testar doses intermitentes de isotretinoína e compará-las com a dose padrão contínua. Sessenta e seis pacientes com acne moderada a grave foram divididos em três grupos para receber isotretinoína 0,5 mg/kg/dia: nos primeiros 10 dias do mês por 6 meses (grupo 1), todos os dias do primeiro mês e depois nos 10 primeiros dias de cada mês por 5 meses (grupo 2) ou diariamente por 6 meses (grupo 3). Todos os esquemas de tratamento foram eficazes ($p < 0,001$). A isotretinoína em dose padrão (grupo 3) foi superior à intermitente do grupo 1 nos casos de acne grave ($p = 0,013$). Esse foi o primeiro estudo randomizado a analisar doses intermitentes e, embora os resultados tenham sido interessantes, foi um estudo pequeno com cerca de 20 pacientes em cada grupo. Além disso, não foram apresentadas informações sobre taxas de recidiva dos esquemas alternativos, e é importante ressaltar que, nos pacientes mais graves, para os quais está destinado este Protocolo, o esquema contínuo foi superior.

Em 2007, um ECR de Oprica et al.(29) comparou a eficácia clínica e microbiológica de isotretinoína 1,0 mg/kg/dia com tetraciclina 500 mg/dia por via oral mais adapaleno 0,1% gel tópico para tratamento de acne moderada a grave em 52 pacientes. Houve superioridade significativa da eficácia clínica no grupo da isotretinoína, assim como na redução total de *P. acnes*. Não houve diferença entre os grupos quanto à presença de bactérias resistentes.

Há poucos estudos comparativos avaliando o tratamento de acne com isotretinoína, porque as tentativas nos estudos iniciais já mostraram resultados nunca antes obtidos com terapias convencionais. Nenhum outro tratamento leva à cura das lesões em porcentagem tão alta de resposta como a isotretinoína, e seu uso acabou consagrado(14).

8.1 FÁRMACO

- Isotretinoína: cápsulas de 10 mg e de 20 mg.

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A dose diária pode variar de 0,5-2,0 mg/kg/dia, em uma ou duas administrações diárias, ingerida(s) com os alimentos durante a refeição.

A dose preconizada é de 0,5-1,0 mg/kg/dia, mas pacientes com lesões muito avançadas ou preponderantemente no tronco podem receber doses de até 2 mg/kg/dia. A dose pode ser ajustada conforme a resposta clínica e a ocorrência de efeitos adversos. Atingir uma dose total cumulativa de 120 mg/kg a 150 mg/kg é recomendado para diminuir as recidivas(30-32).

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tempo de tratamento irá depender da dose total diária e da dose total cumulativa. Na maioria dos casos, esse tempo será de 4 a 6 meses, podendo ser estendido até 9 meses no caso de resposta insuficiente(32). Um segundo período de tratamento pode ser iniciado dentro de 2 meses após o término do anterior, se as lesões persistirem ou houver recorrência de lesões graves, com a mesma dose diária e dose cumulativa.

8.4 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

- Triglicerídeos séricos acima de 800 mg/mL (risco de pancreatite) (12);
- Transferases/transaminases hepáticas séricas acima de que 2,5 vezes os valores normais.

Nesse caso, deve-se interromper o tratamento e repetir os exames em 15 dias. Se os valores das transferases/transaminases tiverem retornado ao normal, pode-se reintroduzir a isotretinoína em dose mais baixa, com controle estrito. Caso os exames se mantenham alterados, o doente deverá ser encaminhado para investigação de hepatopatia. Nos aumentos de transferases/transaminases hepáticas menores que 2,5 vezes os valores normais, reduzir a dose da isotretinoína e repetir exames em 15 dias. Se os valores estiverem normais, manter o tratamento; caso contrário, interromper o tratamento e investigar hepatopatia(30). Pacientes que apresentarem triglicerídeos acima de 800 mg/dl devem ter seu tratamento suspenso definitivamente(33).

8.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

A resposta terapêutica geralmente não ocorre antes de 1 a 2 meses do início do tratamento; da mesma forma, os benefícios terapêuticos permanecem por alguns meses após o término da terapia. As pústulas tendem a melhorar antes das pápulas e dos nódulos, e as lesões de face tendem a responder mais rapidamente que as de tronco(2).

Após usar a dose total cumulativa de 150 mg/kg, cerca de 15% dos casos não terão remissão completa, e, mesmo que as recomendações em termos do uso da dose ideal sejam cumpridas, ocorrerão recidivas em cerca de 20% dos pacientes(34). Os fatores de risco relacionados à recidiva são uso de dose baixa de isotretinoína(0,1-0,5 mg/kg), acne grave, acne acometendo tronco e mulheres com mais de 25 anos ao início da terapia. Geralmente as recidivas ocorrem no primeiro ano após o tratamento, raramente ocorrendo após 3 anos.

9 MONITORIZAÇÃO

Alteração no perfil lipídico é um efeito colateral comum ao uso da isotretinoína. Estudo de coorte populacional mostrou que a elevação de triglicerídeos ocorreu em 45% dos pacientes durante o tratamento, enquanto que aumento de colesterol total foi encontrado em 30% deles(35). Geralmente essas elevações são leves e não determinam a interrupção do tratamento.

No caso de alteração no perfil lipídico, os pacientes devem ser seguidos do ponto de vista clínico e laboratorial a cada 3 meses. É mandatório orientar-se a dieta, com redução do consumo de açúcares simples e bebida alcoólica para redução de triglicerídeos e redução no consumo alimentos ricos em gordura saturada para controle do colesterol. Considerar redução da dose de isotretinoína conforme o resultado dos exames subsequentes e da dieta(30). A incidência de elevação nos níveis séricos de transferases/transaminases hepáticas é relativamente baixa(11%), e a maioria das elevações são leves (91%)(30). Deve-se dar especial atenção aos pacientes com maior risco de hepatotoxicidade, ou seja, que apresentam os seguintes fatores: consumo de álcool, antecedente de hepatopatia e terapia medicamentosa concomitante(12,30,31,34,35).

A associação entre depressão/suicídio e tratamento com isotretinoína foi descrita em vários estudos(36). No entanto, pequenos ensaios clínicos não confirmaram essa associação(37,38). Uma revisão sistemática sobre o tema publicada em 2007 concluiu que as informações disponíveis atualmente são insuficientes para estabelecer uma relação causal entre o medicamento e risco de depressão e suicídio(39). Bremner et al. conduziram uma ampla revisão da literatura e concluíram haver uma associação entre isotretinoína, depressão e suicídio em um subgrupo de pacientes vulneráveis, incluindo pacientes com histórico de depressão. Essa revisão tem limitações relevantes, devido à heterogeneidade dos estudos primários incluídos(40). Sugere-se manter-se atento para a possibilidade do surgimento desses sintomas nos pacientes em tratamento com isotretinoína.

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

- Sistema nervoso central: fadiga, cefaleia, pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana), alterações visuais;
- Pele e mucosas: ressecamento de pele e mucosas (xerose, conjuntivite, queilite, uretrite) e fotossensibilidade - os efeitos mucocutâneos são os mais comuns relacionados à terapia e podem ocorrer em até 100% dos pacientes;
- Trato gastrointestinal: boca seca, náusea, vômitos, dor abdominal, doença inflamatória intestinal e sangramento intestinal;
- Trato geniturinário: proteinúria, hematúria e perda de função renal;
- Sistema músculo-esquelético: artralgia, dor muscular e hiperostose;
- Olhos: conjuntivite, opacidade corneana, fotofobia, intolerância a lentes de contato e diminuição da visão noturna;

- Sistema hematopoético: anemia, leucopenia, trombocitopenia e trombocitose;
- Possibilidade de interações medicamentosas em usuários de carbamazepina (diminuição de seu nível sérico), tetraciclina e minociclina (aumento da incidência de pseudotumor cerebral e papiledema), vitamina A (potencialização dos efeitos tóxicos da isotretinoína) e álcool (reação semelhante à do dissulfiram, com náusea, cefaleia, hipotensão e síncope).

Deve ser realizado controle laboratorial das transferases/transaminases hepáticas, do colesterol total e frações e dos triglicerídeos antes do início do tratamento, após 30 dias e a cada 3 meses de tratamento.

Teste de gravidez deve ser repetido uma vez por mês durante todo o tratamento⁽⁴¹⁾ e até 5 semanas após a última administração da isotretinoína.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tempo de tratamento é definido pelo peso do paciente e dose diária do medicamento. Em geral, dura de 6 a 9 meses. Após o término do tratamento, o medicamento permanece no organismo por 30 dias. Entretanto, sugere-se que deva ser mantida a anticoncepção por 60 dias como medida de segurança, já que os ciclos menstruais das pacientes são variáveis, bem como o período do mês em que será interrompida a isotretinoína. Após 30 dias da suspensão do tratamento, não é mais necessária a monitorização laboratorial.

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 da dose de medicamento prescrita e dispensada, e a adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol* 2006;81(6):549-58.
2. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1 Suppl):S1-37.
3. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol*. 2000;143(5):983-91.
4. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):672-6.
5. Cunliffe WJ. Acne and unemployment. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):386.

6. Sinclair W, Jordaan HF; ; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Acne guideline 2005 update. *S Afr Med J*. 2005;95(11 Pt 2):881-92.
7. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):439-44.
8. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):412-8.
9. Marsden JR. Lipid metabolism and retinoid therapy. *Pharmacol Ther*. 1989;40(1):55-65.
10. Marsden J. Hyperlipidaemia due to isotretinoin and etretinate: possible mechanisms and consequences. *Br J Dermatol*. 1986;114(4):401-7.
11. Lestringant GG, Frossard PM, Agarwal M, Galadari IH. Variations in lipid and lipoprotein levels during isotretinoin treatment for acne vulgaris with special emphasis on HDL-cholesterol. *Int J Dermatol*. 1997;36(11):859-62.
12. McCarter TL, Chen YK. Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(12):1855-8.
13. Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):900-6.
14. Costa CS, Bagatin E. Evidence on acne therapy. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(3):193-7.
15. Management of Acne. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 17. AHRQ Publication No. 01-E018, March 2001. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
16. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, Pandya M, Arnaud-Battandier J, Gross EG, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6(4 Pt 2 Suppl):735-45.
17. Prendiville JS, Logan RA, Russell-Jones R. A comparison of dapsone with 13-cis retinoic acid in the treatment of nodular cystic acne. *Clin Exp Dermatol*. 1988;13(2):67-71.
18. Lester RS, Schachter GD, Light MJ. Isotretinoin and tetracycline in the management of severe nodulocystic acne. *Int J Dermatol*. 1985;24(4):252-7.
19. Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial. *J Am Acad Dermatol*. 1980;3(6):602-11.
20. King K, Jones DH, Daltrey DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol*. 1982;107(5):583-90.
21. Jones DH, King K, Miller AJ, Cunliffe WJ. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1983;108(3):333-43.
22. Stewart ME, Benoit AM, Stranieri AM, Rapini RP, Strauss JS, Downing DT. Effect of oral 13-cis-retinoic acid at three dose levels on sustainable rates of sebum secretion and on acne. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8(4):532-8.
23. van der Meeren HL, van der Schroeff JG, Stijnen T, van Duren JA, van der Dries HA, van Voorst Vader PC. Dose-response relationship in isotretinoin therapy for conglobate acne. *Dermatologica*. 1983;167(6):299-303.
24. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(3):490-6.

25. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris--10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol*. 1993;129(3):292-6.
26. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol*. 2001;11(6):538-44.
27. Kaymak Y, Ilter N. The results and side effects of systemic isotretinoin treatment in 100 patients with acne vulgaris. *Dermatol Nurs*. 2006;18(6):576-80.
28. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soy Turk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res*. 2007;299(10):467-73.
29. Oprica C, Emtestam L, Hagströmer L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(3):246-54.
30. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(1):13-9.
31. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther*. 2006;19(5):272-9.
32. Nast A, Rosumeck S, Sammain A, Sporbeck B, Rzany B. Methods report on the development of the European S3 guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl. 1):e1-e39.
33. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol*. 2010;162(5):952-63.
34. Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol*. 1993;129(3):297-301.
35. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol*. 2006;142(8):1016-22.
36. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):515-9.
37. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C, Kilic CG. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(3):153-7.
38. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T, et al. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry*. 2005;162(5):983-91.
39. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26(4):210-20.
40. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: The evidence for an association. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(1):37-50.
41. Oral isotretinoin therapy for acne vulgaris [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 30/08/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/oral-isotretinoin-therapy-for-acne-vulgaris>.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**ISOTRETINOÍNA**

Eu, _____ (nome do (a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento isotretinoína, indicado para o tratamento da acne grave.

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

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer o seguinte benefício:

- melhora da pele.

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

- medicamento contraindicado na gestação ou em mulheres que planejam engravidar;
- medicamento contraindicado em casos de alergia ao fármaco, à vitamina A e a seus derivados;
- os efeitos adversos incluem pele e mucosas (boca, nariz, vagina) secas, coceiras na pele, rouquidão, ressecamento e problemas nos olhos (p. ex.: conjuntivite, catarata), queda ou aumento do crescimento dos cabelos, dores musculares, dores nas juntas, dores de cabeça, zumbido no ouvido, náusea, vômitos, diarreia, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue, aumento ou diminuição das plaquetas (células da coagulação), aumento dos triglicerídeos ou do colesterol, aumento do ácido úrico no sangue, aumento da possibilidade de infecções. Os efeitos mais raros incluem inflamação do pâncreas (pancreatite) e inflamação do fígado (hepatite);
- pode ocorrer uma piora da acne nas primeiras semanas do tratamento;
- pacientes com problemas depressivos devem ser cuidadosamente acompanhados em caso de piora do quadro;
- recomenda-se a utilização de cremes com fator de proteção solar, visto que o sol pode provocar o aparecimento de reações na pele;
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que esse 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 se desistir de usar o medicamento.

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

Local:	Data: / /	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
<hr/>		
<u>Assinatura do paciente ou do responsável legal:</u>		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
<hr/>		
<u>Assinatura e carimbo do médico</u>		
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, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Luciana Costa Xavier (DAF)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Roberto Eduardo Schneiders (DAF)
Tacila Pires Mega (DGITS)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Tacila Pires Mega
Edison Vieira de Melo Junior
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR

(ordem de publicação)

Gabriela Maldonado
Ana Maria Costa Pinheiro Sampaio
Maria Angélica Pires Ferreira
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 113, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o uso de fatores estimulantes de crescimento de colônias de neutrófilos para tratamento de anemia aplástica, mielodisplasia e neutropenias constitucionais no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com estas doenças;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral de anemia aplástica, mielodisplasia e neutropenia constitucional, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento de anemia aplástica, mielodisplasia ou neutropenia constitucional.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essas doenças em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 212/SAS/MS, de 23 de abril de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº78, de 27 de abril de 2010, seção 1, páginas 59-63.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

ANEMIA APLÁSTICA, MIELODISPLASIA E NEUTROPENIAS CONSTITUCIONAIS USO DE FATORES ESTIMULANTES DE CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE NEUTRÓFILOS

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a edição de 2010 deste Protocolo, a revisão da literatura foi feita por meio de busca eletrônico MEDLINE/PubMed e em *links* relevantes (incluindo-se a biblioteca Cochrane) com as seguintes palavras-chave: “granulocyte colony-stimulating factors” (G-CSF) OR “granulocyte-macrophage colony-stimulating factors” (GM-CSF) OR “white blood cell growth factors” OR “hematopoietic colony-stimulating factors” AND “neutropenia’ OR ‘aplastic anemia’ OR ‘myelodysplastic syndromes’, limitando-se a busca para ensaios clínicos randomizados, meta-análises, revisões e *guidelines* publicados entre 2001 e 2009. Consideraram-se também referências relevantes já incluídas no protocolo anterior, de 2002, bem como aquelas identificadas por meio da análise das referências dos estudos previamente localizados.

Em 23/09/2014, foi realizada atualização da busca. Na base MEDLINE/PubMed, utilizando-se a estratégia “(“(Colony-Stimulating Factors”[Mesh]) AND “Neutropenia”[Mesh]) OR “Anemia, Aplastic”[Mesh]) OR “Myelodysplastic Syndromes”[Mesh] Filters: Clinical Trial, Phase III, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, from 01/01/2010, Humans, English, Portuguese, Spanish”, foram localizadas 173 referências, sendo selecionados cinco estudos para leitura na íntegra.

Na base Embase, com a estratégia ‘colony stimulating factors’/mj AND ‘neutropenia’/de OR ‘aplastic anemia’/de OR ‘myelodysplastic syndromes’/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [23-1-2010]/sd AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-1-2010]/sd, obtiveram-se 240 resultados, sendo selecionados seis estudos para leitura na íntegra.

Na biblioteca Cochrane, com os termos “colony stimulating factors”(title, abstract, keywords), limitando-se a pesquisa para revisões completas da Cochrane publicadas a partir de 2010, foram localizadas 25 revisões sistemáticas; nenhuma foi selecionada para leitura.

Foram excluídos estudos avaliando intervenções indisponíveis no Brasil, com resultados inconclusivos ou que não resultaram em nova recomendação ou mudança de conduta, bem como estudos sobre neutropenia febril decorrente de quimioterapia. Também foi consultado o capítulo sobre o tema na base eletrônica UpToDate®, versão 19.3. Em suma, a atualização da busca resultou na inclusão de sete estudos no presente Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

O fator de crescimento da linhagem mieloide, incluindo o fator de crescimento de colônias de granulócitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF – filgrastima/lenograstima), faz parte da família de citocinas reguladoras da proliferação, diferenciação e ativação funcional das células hematopoéticas mieloides progenitoras e maduras.

O G-CSF regula a produção da linhagem neutrofílica. Sua administração em humanos promove aumento dose-dependente nos níveis de neutrófilos circulantes, sobretudo por reduzir o tempo de maturação da célula progenitora até o neutrófilo maduro. A filgrastima é uma glicoproteína produzida por técnica de DNA recombinante pela *Escherichia coli*. Além disso, se liga a receptores específicos da membrana de progenitores mieloides, promovendo a proliferação e diferenciação da linhagem neutrofílica e ativando funções fagocíticas e citotóxicas de neutrófilos maduros.

Apesar de outras complicações, particularmente as hemorrágicas, as complicações infecciosas permanecem como as principais causas de morbimortalidade nos pacientes com anemia aplástica grave e mielodisplasia, sendo o grau de infecção diretamente relacionado com o grau da neutropenia. O impacto na qualidade de vida desses doentes é elevado, bem como os custos para o sistema de saúde (1,2). Apesar do efeito benéfico do G-CSF em desfechos relevantes, como aumento do número de neutrófilos, redução do tempo de neutropenia e, de modo menos consistente, redução do número de infecções e de internações hospitalares, não há diminuição de mortalidade, como se verá adiante.

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com anemia aplástica congênita ou adquirida, neutropenias constitucionais e mielodisplasia, condições clínicas em que, apesar de não haver redução clara da mortalidade, as evidências na literatura apoiam o uso profilático ou terapêutico de G-CSF, com base em desfechos intermediários mas relevantes (3-10).

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

- D46.0 Anemia refratária sem sideroblastos
- D46.1 Anemia refratária com sideroblastos
- D46.7 Outras síndromes mielodisplásicas
- D61.0 Anemia aplástica constitucional
- 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
- D70 Agranulocitose
- Z94.8 Outros órgãos e tecidos transplantados

4 DIAGNÓSTICO

Neutropenia pode ser definida, com base na contagem de neutrófilos, como leve (1.000-1.500/mm³), moderada (500-1.000/mm³) ou grave (menor que 500/mm³). Pode-se ainda classificá-la conforme os graus de toxicidade do esquema quimioterápico, em: grau I: 1.500-2.000/mm³; grau II: 1.000 a 1.500/mm³; grau III: 500 a 1.000/mm³; e grau IV: menor de 500/mm³ (*National Cancer Institute, EUA*) (11).

Neutropenia febril é definida como temperatura oral isolada maior ou igual a 38,3°C ou maior ou igual a 38,0°C por 1 hora ou mais, associada a contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/mm³, ou menor que 1.000/mm³ com previsão de queda para menos de 500/mm³ nas 24 a 48 h subsequentes (*Infectious Diseases Society of America - IDSA*) (12,13).

Neutropenia crônica grave é definida por contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/mm³, com duração de meses a anos. Estão incluídas nessa categoria a neutropenia congênita, a neutropenia cíclica e a neutropenia idiopática (14,15).

A frequência e a gravidade das infecções dependem não só da contagem e da velocidade de queda dos neutrófilos como também de anormalidades da função fagocitária ou de outros déficits na função imunológica, do grau do dano causado pelo tratamento à mucosa e à barreira mucociliar, da história de tratamento radio- ou quimioterápico anterior, de outras condições do hospedeiro, e do germe específico (quadros 1 e 2).

Em pacientes com 16 anos ou menos, são indicativos de baixo risco para infecções bacterianas graves: contagem inicial de monócitos maior ou igual a 100/mm³, ausência de comorbidades e radiografia de tórax normal.

Em linhas gerais, pacientes que têm bom estado geral e não apresentam comorbidades, mucosite, infecção documentada e complicações metabólicas/orgânicas podem ser considerados de baixo risco (12,18-22). Pacientes com neutropenia crônica grave (congênita, cíclica ou idiopática) ou mielodisplasia, de maneira geral, predominam na classe de alto risco.

QUADRO 1 - Estratificação de risco na neutropenia febril (12,16-22).

GRUPO DE RISCO	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES
Alto risco	Neutropenia grave e prolongada (com nível de neutrófilos menor que 100/mm ³ e por mais de 10 dias); neoplasia de origem hematopoética; doença primária não controlada; transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH); idade superior a 60 anos; comorbidade significativa* ou baixo estado de performance**; sepse/choque, infecção profunda/grave (ex.: pneumonia, meningite, infecção fúngica invasiva).
Risco intermediário	Quimioterapia intensiva e TCTH autólogo para tratamento de tumores sólidos; duração moderada de neutropenia (7-10 dias); comorbidade mínima; estabilidade clínica e hemodinâmica.
Baixo risco	Quimioterapia convencional de tumores sólidos; nenhuma comorbidade; neutropenia de curta duração (menor ou igual a 7 dias); estabilidade clínica e hemodinâmica; febre de origem indeterminada ou infecção não complicada (p. ex.: infecção do trato urinário, celulite não complicada).

* Insuficiência respiratória/hipóxia, confusão mental, insuficiência cardíaca congestiva (*New York Heart Association classes III-IV*), arritmia cardíaca não controlada apesar de tratamento adequado, insuficiência renal [creatinina sérica maior que duas vezes o valor superior do normal (VSN)], disfunção hepática [bilirrubina sérica maior que 2,5 vezes o VSN ou aspartato-aminotransferase (AST/TGO) e alanino-aminotransferase (ALT/TGP) maior que quatro vezes o VSN], vômito, mucosite ou diarreia de graus III-IV, hipercalemia sintomática, coagulação intravascular disseminada, sangramento não controlado (requerendo transfusões) (18-20).

** Critério de Toxicidade do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) maior ou igual a 3 (23). Adaptado de (17).

QUADRO 2 -Escore para identificação de pacientes com neutropenia febril de baixo risco no momento do início da febre (20).

CARACTERÍSTICA	ESCORE*
Grau de doença	5
Ausência de sintomas	5
Sintomas leves	3
Sintomas moderados	3
Hipotensão arterial ausente	5
Doença pulmonar obstrutiva crônica ausente	4
Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica prévia	4
Desidratação ausente	3
Início ambulatorial da febre	3
Idade inferior a 60 anos** (19)	2

* Escore maior ou igual a 21 é indicativo de baixo risco para complicações e morbidade (pontuação máxima = 26).

** Não se aplica a pacientes com 16 anos ou menos.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes (crianças, adolescentes e adultos) que apresentarem pelo menos uma das condições clínicas abaixo:

- Anemia aplástica grave sob terapia com imunossupressão (ciclosporina, corticoide ou imunoglobulina antitumoral ou antilinfocítica) – ver o item 7 CASOS ESPECIAIS. O G-CSF é indicado para crianças, adolescentes e adultos com contagem de neutrófilos abaixo de 200/mm³. Estudos atuais mostram que o G-CSF apresenta valor limitado nesta doença (24,25). Seu uso dependerá do julgamento clínico em situações específicas. Quando utilizado, deve ser aplicado somente nos primeiros 90 dias de imunossupressão. Nesse caso, o uso isolado do fator não é preconizado, devendo ser instituído com a terapia imunossupressora. O uso do G-CSF pode ser ambulatorial ou hospitalar;
- Neutropenia crônica (constitucional) grave (neutropenia congênita, cíclica ou idiopática) (26,27). O uso, em longo prazo, de G-CSF está relacionado com aumento mantido na contagem absoluta de neutrófilos em mais de 90% dos pacientes e redução na incidência de infecções graves (15,27-29). Critério de inclusão: número total de neutrófilos igual ou inferior a 1.000/mm³ (30). O uso do G-CSF pode ser ambulatorial ou hospitalar; e
- Mielodisplasia com neutropenia grave e infecção de repetição – indicação recomendada para adultos, de forma individualizada, como terapêutica de suporte isolada ou em combinação com estimuladores

da eritropoese, no tratamento de doentes com mielodisplasia de baixo risco ou risco intermediário-1 do *International Prognostic Scoring System* (IPSS) (Apêndice), com contagem de neutrófilos abaixo de 500/mm³ e infecções resistentes ou de repetição requerendo hospitalizações (31-33). Parece haver benefício no uso prolongado, intermitente, do G-CSF nessas situações, sem um aumento aparente no risco de evolução para leucemia mieloide aguda (31,34-39). Os fatores de crescimento hematopoético aumentam, de forma dose-dependente, o nível de neutrófilos circulantes em 60% a 100% dos pacientes, chegando a níveis normais em grande parte dos casos, e podem contribuir para a melhora clínica e na qualidade de vida desses pacientes (40,41). A interrupção no uso dos fatores é seguida de queda na contagem de neutrófilos circulantes (35,36,38). Estudos prospectivos em adultos sugerem um efeito sinérgico do uso combinado de G-CSF com eritropoetina na resposta eritróide (34,42-46). O uso dos fatores de crescimento hematopoético na mielodisplasia de alto risco (IPSS intermediário-2 ou alto) parece não oferecer benefício e não está recomendado (34,37). O uso do G-CSF pode ser ambulatorial ou hospitalar. [NOTA: Ver o item 11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR.]

O uso de fatores de crescimento hematopoético está também recomendado, com base em determinados critérios, nas situações clínicas a seguir, que não se incluem neste Protocolo, mas em normas específicas do Ministério da Saúde:

- 1) Mobilização de células progenitoras para transplante de medula óssea e neutropenia associada ao transplante de medula óssea (Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes). O uso do G-CSF pode ser ambulatorial ou hospitalar;
 - 2) Neutropenia induzida por quimioterapia (Oncologia - Manual de Bases Técnicas). O uso do G-CSF pode ser ambulatorial ou hospitalar; e
- d. Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) com neutropenia (protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes e em adultos.). O uso do G-CSF é ambulatorial.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com hipersensibilidade a filgrastima ou a proteína derivada de *E. coli*.

A utilização de fatores de crescimento hematopoético não será recomendada, por falta de evidências científicas de eficácia sobre desfechos clínicos relevantes, nas seguintes situações:

- Gestantes ou mulheres que estejam amamentando: são medicamentos incluídos na categoria C da classificação do FDA; faltam estudos em humanos; não está estabelecido se fatores de crescimento hematopoético são eliminados pelo leite materno; não há relatos de efeitos adversos relacionados à amamentação em humanos; deve-se, pois, considerar a relação risco-benefício potencial de seu uso nessas situações;
- Agranulocitose associada a medicamentos: alguns estudos mostram benefício no uso de fatores de crescimento hematopoético na agranulocitose secundária ao uso de medicamentos, especialmente na redução do tempo de neutropenia e na incidência de complicações infecciosas ou fatais; medicamentos mais comumente implicados são: clozapina, carbamazepina, dapsona, dipirona, propiltiouracil, metimazol, carbimazol, penicilina G, procainamida, rituximabe, anti-inflamatórios não esteroidais, sulfasalazina e ticlopidina; no entanto, os estudos disponíveis são relatos de casos, evidência considerada insuficiente para justificar sua recomendação nesses eventualidades (27,47-49).

- Leucemia aguda refratária (37), neutropenia febril em pacientes sob quimioterapia de tumores sólidos em geral (exceto casos particulares de câncer de mama e de pequenas células de pulmão de pequenas células) (3,50), pacientes críticos não neutropênicos (51), sepse neonatal não associada a neutropenia (52-54), e outras condições infecciosas, como pneumonia, “pé diabético”, doença de Crohn (fístulas). [NOTA: Ver o item 11. REGULAÇÃO / CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR.]

7 CASOS ESPECIAIS

Para pacientes (crianças, adolescentes e adultos) com anemia aplástica grave em terapia com imunossupressão (ciclosporina, corticoide ou imunoglobulina antitimocítica ou antilinfocítica), há indicação de uso de fatores de crescimento hematopoético se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de 200/mm³ (55). Estudos atuais mostram que o G-CSF apresenta valor limitado nessa doença (24,25). Parece haver benefício mais claro apenas nos casos menos graves, quando, usualmente, seu uso não seria requerido (35). O uso isolado do fator não é preconizado (35). Embora haja recuperação mais rápida de neutrófilos quando administrado juntamente com a terapia imunossupressora, não há vantagem significativa em termos de resposta hematológica global ou de sobrevida (35). Seu uso dependerá do julgamento clínico em situações específicas (56-58). O aumento na contagem de neutrófilos (acima de 500/mm³) nos primeiros três meses é preditivo de resposta e melhor sobrevida nesses pacientes (59). O uso de fatores de crescimento hematopoético, portanto, pode permitir a identificação de não respondedores e orientar o encaminhamento destes para o transplante. Quando utilizados, devem ser aplicados somente nos primeiros 90 dias de imunossupressão (55,60).

Para os casos de sepse neonatal associada à neutropenia grave, faltam estudos para determinar um benefício claro do uso rotineiro de fatores de crescimento hematopoético; apesar disso, a gravidade e a inexistência de alternativas podem justificar sua utilização (61,62).

8 TRATAMENTO

O uso dos fatores de crescimento de linhagem mieloide deve levar em consideração a avaliação de risco global do paciente, no que se refere a:

- contagem de neutrófilos (atual ou prevista);
- condições relacionadas ao paciente (fatores de risco): idade, presença de comorbidades;
- condições clínicas significativas, história de radio- ou quimioterapiaprévias;
- doença de base;
- toxicidade do tratamento; e
- intenção do tratamento (curativo ou paliativo).

Há consenso internacional quanto à indicação dos fatores estimulantes de linhagem mieloide para tratamento da neutropenia em pacientes com doenças de origem hematopoética, embasados por ensaios clínicos randomizados (25,55,60,63-66) e meta-análises (24), em especial na neutropenia crônica grave e na mielodisplasia.

8.1 FÁRMACO

- Filgrastima (G-CSF): frasco-ampola ou seringa preenchida de 300 mcg.

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO E TEMPO DE TRATAMENTO

De modo geral, utiliza-se o G-CSF na dose de 5 mcg/kg/dia, na maioria das indicações. Na mobilização de células-tronco periféricas (CTP) para transplante, emprega-se, usualmente, a dose de 10 mcg/kg/dia (12,67-69).

- Neutropenia crônica (constitucional) grave (neutropenia congênita, cíclica e idiopática): resposta clínica ocorre com doses entre 1 e 10 mcg/kg/dia, em administração única diária ou a cada 48 horas em longo prazo (15). Recomenda-se iniciar com 5 mcg/kg/dia, podendo-se escalar até 10 mcg/kg/dia em caso de não resposta, com incrementos posteriores de 10 mcg/kg/dia a cada 14 dias, até a obtenção de uma contagem de neutrófilos superior a 1000-1.500/mm³ (15,28,64,70-72). Em seguida, reduzir a dose progressivamente e utilizar a menor dose suficiente para manter as contagens de neutrófilos acima de 500/mm³ (15,28,64,70-72). Consideram-se não respondedores os pacientes que não tenham obtido contagem satisfatória (para esta indicação específica) com até 120 mcg/kg/dia de G-CSF. Em tais pacientes, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) ou terapias adicionais devem ser considerados (73).
- Anemia aplástica grave sob terapia com imunossupressão (ciclosporina, corticoide e soro antitimocítico ou antilinfocítico): seu uso dependerá do julgamento clínico em situações específicas (56-58,60). Quando utilizado, deve ser iniciado, na dose de 5 mcg/kg/dia, se contagem de neutrófilos abaixo de 200/mm³ no momento do início do esquema de imunossupressão. Manter o tratamento por até 90 dias, ou interromper antes caso ocorra resposta da doença de base à terapia imunossupressora;
- Mielodisplasia com neutropenia grave e infecção de repetição: iniciar com 5 mcg/kg/dia se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de 500/mm³ e ocorrerem infecções resistentes ou de repetição que necessitem de hospitalização (30,37,41,74). Manter o uso na dose indicada até a obtenção de uma contagem estável de neutrófilos superior a 1.000/mm³ (41). Em seguida, reduzir a dose progressivamente e utilizar a menor dose suficiente para manter as contagens de neutrófilos acima de 500/mm³. A administração pode ser mantida de forma intermitente (duas ou três vezes por semana), em doses baixas (1-5 mcg/kg/dia), associada ou não à alfaepoetina, ajustando-se a dose à resposta obtida (30,37,41,68,74). Para o efeito sinérgico com a alfaepoetina, uma dose média diária ou intermitente (duas ou três vezes por semana) de 1-2 mcg/kg/dia costuma ser eficaz na normalização da contagem de neutrófilos (42,45,74,75). [NOTA:Ver o item 11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR.]

A administração de filgrastima pode ser feita por infusão intravenosa ou por via subcutânea. A via subcutânea deve ser preferencialmente utilizada, uma vez que há evidências de maior duração do efeito com semelhante tolerabilidade e melhor relação custo-benefício (12,67,68,76,77).

8.3 Cuidados Especiais

- Não se recomenda o escalonamento de doses que não seja em caso de neutropenia crônica (constitucional) grave ou de TCTH;
- Recomenda-se suspender o uso de G-CSF em caso de leucocitose (contagem de leucócitos superior a 10.000/mm³). Nas condições em que não se prevê recuperação medular, como nas neutropenias congênitas e nas mielodisplasias, preconiza-se o uso da menor dose possível para manter a contagem de neutrófilos superior a 500/mm³;
- Em crianças, não há evidências de alterações no crescimento e desenvolvimento, maturação sexual e das funções endócrinas com o uso do G-CSF; os efeitos adversos parecem ser semelhantes aos dos adultos (14).

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

8.4.1 Benefícios gerais (evidência consistente) (3,4,6-10,12,18,24,67,68,76,78-104)

- Aumento do número de neutrófilos;
- Redução no tempo de neutropenia;
- Redução na incidência de neutropenia grave;
- Redução no tempo de neutropenia febril.

8.4.2 Benefícios específicos

Anemia aplástica grave (105):

- Recuperação mais rápida de neutrófilos quando administrado juntamente com a terapia imunossupressora (55-57,60,63,106,107);
- Redução na taxa de recidiva ou falha com a terapia imunossupressora (24,60,63);
- De modo menos consistente, redução na taxa de infecções graves (60).

Neutropenia crônica grave (15,27-29):

- Aumento na produção e maturação de neutrófilos (64,108);
- Aumento no número de neutrófilos circulantes em cerca de 90% dos casos (15,64,71);
- Redução na incidência e duração dos eventos infecciosos (64,108);
- Redução na incidência de infecções graves (27,108,109);
- Redução no tempo de uso de antibióticos (15,64,109);
- Aumento na sobrevida global (110).

Mielodisplasia de baixo risco ou risco intermediário-1 (IPSS) (105):

- Aumento no nível de neutrófilos circulantes (31,34-38,66,111);
- Menor incidência de infecções (66,111);
- Efeito sinérgico do uso combinado com eritropoietina na resposta eritróide (34,42,43,45,46) e, em alguns casos, na sobrevida global (34).

9 MONITORIZAÇÃO

Hemograma completo com contagem diferencial e de plaquetas deve ser realizado duas ou três vezes por semana ou ajustado para cada situação clínica particular (112). Este controle pode ser mais espaçado no caso de doenças crônicas.

Em vista do potencial de toxicidade hepática e renal e de hiperuricemia (vide item 9.1 EFEITOS ADVERSOS), sobretudo com o uso prolongado, sugere-se avaliação bioquímica a cada 4 semanas, que deve incluir dosagens séricas de ALT/TGP, AST/TGO, creatinina e ácido úrico. Na ocorrência de efeitos adversos, o médico deve avaliar o risco-benefício da redução da dose ou interrupção do fármaco.

A cada avaliação clínica, atentar para possíveis sinais clínicos, como esplenomegalia, urticária, hipotireoidismo e alterações oculares.

Nos casos de neutropenia congênita e de mielodisplasia, aspirado de medula óssea deve ser realizado em casos de uso crônico, antes e após o início do medicamento, a intervalos de 6 meses a 1 ano, com base na avaliação de risco inicial, para estudo morfológico, citogenético, relação mielóide/eritroide e, se disponível, avaliação de unidades formadoras de colônias de granulócitos-macrófagos (27). Se houver sinais incipientes de mielodisplasia, como a presença de alteração citogenética clonal isolada sem outras evidência de doença, ou mutação isolada do receptor para os fatores de crescimento hematopoético, pode-se adotar conduta conservadora. Recomenda-se como opção nesse caso, reduzir a dose do fator de crescimento hematopoético ao máximo e monitorar os sinais de progressão, se houver, para doença maligna manifesta (110,113).

9.1 EFEITOS ADVERSOS

Dor osteomuscular é a complicação mais frequente (114). Podem, ainda, ocorrer: sintomas “gripais”, cefaleia, artralgia, parestesia, sintomas gastrointestinais, esplenomegalia leve, plaquetopenia moderada, anemia, osteopenia/osteoporose, hipotireoidismo, hiperuricemia, alterações hepáticas e renais e, mais raramente, febre, fotofobia, reações alérgicas e anafiláticas, exacerbação de doenças autoimunes latentes, injúria pulmonar e eventos cardiovasculares; há relatos de casos isolados de ruptura esplênica com dose de fatores de crescimento hematopoético de 20 mcg/kg/dia em doadores sadios (70,114-116).

9.2 POTENCIAL PARA EFEITOS ADVERSOS

É possível que os fatores de crescimento hematopoético atuem como fatores de crescimento para clones leucêmicos já existentes, efeito observado *in vitro*, mas ainda não comprovado *in vivo* (4,80-88,117). Pacientes com neutropenia congênita e síndrome de Shwachman-Diamond em uso de G-CSF parecem apresentar maior risco de desenvolver mielodisplasia e leucemia mielóide aguda (110,118); no entanto, é possível que isso esteja mais relacionado à própria história natural da doença (o uso de G-CSF, ao prolongar a sobrevivência, poderia permitir o acúmulo gradativo de aberrações genéticas em pacientes já predispostos para transformação maligna) (71,110,113).

O *Severe Chronic Neutropenia International Registry* (SCNIR), que apresenta como um de seus principais objetivos o monitoramento da ocorrência de efeitos adversos resultantes do uso de G-CSF em pacientes com neutropenia congênita, cíclica ou idiopática, não demonstrou efeitos especificamente relacionados ao seu uso prolongado (por mais de 11 anos, em uso diário ou alternado) ou à dose de tratamento (14,70).

Particularmente na mielodisplasia, transformação para leucemia manifesta é ocorrência natural da doença (71,116,119). Em pacientes com anemia aplástica e em tratamento imunossupressor, o risco associado ao uso do G-CSF é controverso; parece haver risco aumentado de mielodisplasia no uso em longo prazo (maior que 3 meses) em pacientes que não respondem à terapia imunossupressora em 6 meses (120,121); no entanto, estudos bem delineados, com seguimento de 10 anos ou mais, são necessários (35,122,123).

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tempo de tratamento varia conforme a situação clínica ou doença de base. O uso contínuo crônico (com administração diária ou intermitente) é previsto nos casos de neutropenia crônica grave e em casos individualizados de mielodisplasia. Os critérios para suspensão do medicamento estão descritos no item 8 TRATAMENTO.

A reavaliação dos tratamentos crônicos deve basear-se no julgamento clínico, sugerindo-se, para tal, intervalos mínimos mensais ou bimensais.

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 de medicamento(s) prescrito(s) e dispensado(s), a adequação de uso desse(s) medicamentos(s) e o acompanhamento pós-tratamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

Como, no SUS, as dispensação e fornecimento de G-CSF diferem se para uso hospitalar ou ambulatorial e se em oncologia ou não, há de se atentar para os meios de acesso a esse medicamentos. Se hospitalar: custeio incluído na respectiva AIH – Autorização de Internação Hospitalar ou em APAC–Oncologia (03.04.08.001-2 Fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos/macrófagos, procedimento secundário a quimioterapia); se ambulatorial: CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (06.04.25.001-0 - filgrastim 300 mcg injetável por frasco-ampola ou seringa preenchida) ou APAC–Oncologia (03.04.08.001-2 Fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos/macrófagos, procedimento secundário a quimioterapia).

Ver em Oncologia – Manual de Bases Técnicas (disponível em http://sia.datasus.gov.br/documentos/listar_ftp_apac.php) que, para a quimioterapia do câncer, o procedimento 03.04.08.001-2 - Fator estimulante de colônias de granulócitos/macrófagos é exclusivamente secundário e compatível somente com os procedimentos das formas de organização 06-Quimioterapia curativa-adulto e 07-Quimioterapia de tumores de criança e adolescente.]

Também devem ser observados os regulamentos específicos para o uso e fornecimento de G-CSF em caso de SIDA com neutropenia.

As mielodisplasias são compatíveis com os seguintes códigos de procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS: 03.04.03.003-1 – Doença Mieloproliferativa Rara - 1ª linha e 03.04.03.004-0 – Doença Mieloproliferativa Rara - 2ª linha. Em caso de mielodisplasia, o tratamento com alfaepoetina pode ser indicado; neste caso (e mesmo quando associada à quimioterapia), o seu uso pode ser codificado e registrado como um destes procedimentos, visto que os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não referem medicamentos, mas, sim, indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado. [O código D46.3 - Anemia refratária com excesso de blastos com transformação está compatível com os procedimentos de quimioterapia curativa de Leucemia Aguda/Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt].

Ressalta-se que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) aprovou a talidomida como opção terapêutica da Síndrome Mielodisplásica (códigos da CID-10: D46.0 – Anemia refratária sem sideroblastos, D46.1 – Anemia refratária com sideroblastos e D46.4 – anemia refratária NE – não especificada) para os pacientes refratários à alfaepoetina, tendo um protocolo de uso publicado pela Portaria SAS/MS 493, de 11/06/2015.

No Componente Especializado da Assistência Farmacêutica-CEAF, a alfaepoetina é indicada para o tratamento de casos de Insuficiência renal crônica codificados pela CID-10 como N18.0 – Doença renal em estágio final e N18.8 – Outra insuficiência renal crônica, códigos estes vinculados ao Protocolo Clínico da Anemia em Portadores de Insuficiência Renal Crônica; Z94.8 - Outros órgãos e tecidos transplantados - intestino, medula óssea e pâncreas, inexistindo Protocolo Clínico para esse código da CID-10, ficando a critério das Secretarias Estaduais de Saúde a dispensação da alfaepoetina; e B17.1 – Hepatite aguda C e B18.2 – Hepatite viral crônica C, códigos estes, no caso da alfaepoetina de 10.000UI, vinculados ao Protocolo da Hepatite Viral C.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatório informar ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

13 REFERÊNCIAS

1. Lyman GH, Kuderer NM. Filgrastim in patients with neutropenia: potential effects on quality of life. *Drugs*. 2002;62 Suppl 1:65-78.
2. Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;50(2):129-46.
3. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol*. 2000;18(20):3558-85.
4. Geissler K, Koller E, Hubmann E, Niederwieser D, Hinterberger W, Geissler D, et al. Granulocyte colony-stimulating factor as an adjunct to induction chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia--a randomized phase-III study. *Blood*. 1997;90(2):590-6.
5. Laver J, Amylon M, Desai S, Link M, Schwenn M, Mahmoud H, et al. Randomized trial of r-metHu granulocyte colony-stimulating factor in an intensive treatment for T-cell leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group pilot study. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):522-6.
6. Ottmann OG, Hoelzer D, Gracien E, Ganser A, Kelly K, Reutzel R, et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemoradiotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III trial. *Blood*. 1995;86(2):444-50.
7. Pui CH, Boyett JM, Hughes WT, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, et al. Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1997;336(25):1781-7.
8. Scherrer R, Geissler K, Kyrle PA, Gisslinger H, Jäger U, Bettelheim P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) as an adjunct to induction chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Ann Hematol*. 1993;66(6):283-9.
9. Sung L, Nathan PC, Lange B, Beyene J, Buchanan GR. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3350-6.
10. Welte K, Reiter A, Mempel K, Pfetsch M, Schwab G, Schrappe M, et al. A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Blood*. 1996;87(8):3143-50.
11. National Cancer Institute. Common toxicity criteria version 2.0.1999 [Internet]. [acesso em 23 set 2014]. Disponível em: <http://prevention.cancer.gov/files/clinical-trials/common-toxicity-criteria.pdf>
12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730-51.
13. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.

14. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol.* 2003;72(2):82-93.
15. Zeidler C, Boxer L, Dale DC, Freedman MH, Kinsey S, Welte K. Management of Kostmann syndrome in the G-CSF era. *Br J Haematol.* 2000;109(3):490-5.
16. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64(2):328-40.
17. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001:113-39.
18. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, López-Brea M, Rueda A, Guillem V, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(1):31-8.
19. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol.* 2000;18(5):1012-9.
20. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):3038-51.
21. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.* 1993;328(18):1323-32.
22. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer.* 1993;67(4):773-5.
23. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
24. 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.
25. 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.
26. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):208-14.
27. Zeidler C, Welte K. Hematopoietic growth factors for the treatment of inherited cytopenias. *Semin Hematol.* 2007;44(3):133-7.
28. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol.* 2002;39(2):89-94.
29. Carlsson G, Fasth A. Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: presentation of six cases from the original "Kostmann family" and a review. *Acta Paediatr.* 2001;90(7):757-64.
30. Forjaz de Lacerda J, Leal da Costa F, Marques Pereira A, Príncipe F, Teixeira A, Parreira A. [Use of granulocyte growth factors: recommendations of the Portuguese Society of Hematology]. *Acta Med Port.* 2008;21(5):412-26.
31. Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood.* 1998;92(1):68-75.

32. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, Bloomfield CD, Borate U, De Castro CM, et al. Myelodysplastic syndromes: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(7):838-74.
33. Estey EH, Schrier LS. Management of the complications of the myelodysplastic syndromes [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 23/09/2014]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/management-of-the-complications-of-the-myelodysplastic-syndromes?source=related_link.
34. Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellström-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood*. 2005;106(3):803-11.
35. Marsh JC, Ganser A, Stadler M. Hematopoietic growth factors in the treatment of acquired bone marrow failure states. *Semin Hematol*. 2007;44(3):138-47.
36. Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A, Kobayashi Y, Sklar J, Donlon T, et al. Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 1990;76(1):36-43.
37. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3187-205.
38. Vadhan-Raj S, Keating M, LeMaistre A, Hittelman WN, McCredie K, Trujillo JM, et al. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 1987;317(25):1545-52.
39. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T. Etiopathogeny, prognosis and therapy of myelodysplastic syndromes. *Hematol Cell Ther*. 1997;39(6):277-94.
40. Ganser A, Völkers B, Greher J, Ottmann OG, Walther F, Becher R, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes--a phase I/II trial. *Blood*. 1989;73(1):31-7.
41. Velloso ER. Fatores de crescimento hemopoéticos nas síndromes mielodisplásicas. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28(3):210-2.
42. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarré MC, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood*. 2004;104(2):321-7.
43. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood*. 2009;114(12):2393-400.
44. Hellström-Lindberg E, Birgegård G, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, Dybedal I, et al. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 1993;11(3-4):221-8.
45. Negrin RS, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood*. 1996;87(10):4076-81.
46. Negrin RS, Stein R, Vardiman J, Doherty K, Cornwell J, Krantz S, et al. Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. *Blood*. 1993;82(3):737-43.

47. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):657-65.
48. Andrès E, Kurtz JE, Maloisel F. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985-2000) and review of the literature. *Clin Lab Haematol.* 2002;24(2):99-106.
49. Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(1):15-21.
50. Grossi F, Tiseo M. Granulocyte growth factors in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;58(3):221-30.
51. Azoulay E, Delclaux C. Is there a place for granulocyte colony-stimulating factor in non-neutropenic critically ill patients? *Intensive Care Med.* 2004;30(1):10-7.
52. Bell SG. Immunomodulation, part II: granulocyte colony-stimulating factors. *Neonatal Netw.* 2006;25(1):65-70.
53. Carr R, Modi N, Doré C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(3):CD003066.
54. Juul SE, Christensen R. Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on blood neutrophil concentrations among patients with "idiopathic neonatal neutropenia": a randomized, placebo-controlled trial. *J Perinatol.* 2003;23(6):493-7.
55. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood.* 2000;96(6):2049-54.
56. Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood.* 1995;85(5):1348-53.
57. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F. 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.
58. Hord JD, Gay JC, Whitlock JA, Janco RL, Edwards JR, Greer JP, et al. Long-term granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and immunosuppression in the treatment of acquired severe aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1995;17(2):140-4.
59. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(2):159-70.
60. Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, Nikiforakis E, Tavakoli F, Cohen-Scali S, et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2002;119(4):1075-82.
61. Bernstein HM, Pollock BH, Calhoun DA, Christensen RD. Administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor to neonates with septicemia: A meta-analysis. *J Pediatr.* 2001;138(6):917-20.

62. Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K, Tas MA, Gunbey S, Derman O. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics*. 2001;107(1):36-41.
63. 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.
64. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood*. 1993;81(10):2496-502.
65. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3607-13.
66. Yoshida Y, Hirashima K, Asano S, Takaku F. A phase II trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1991;78(3):378-84.
67. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42(15):2433-53.
68. Crawford J, Althaus B, Armitage J, Balducci L, Bennett C, Blayney DW, et al. Myeloid growth factors. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(2):188-202.
69. Sieff CA. Introduction to recombinant hematopoietic growth factors [Internet]. UpToDate; 2010. [acesso em 23 set 14]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/introduction-to-recombinant-hematopoietic-growth-factors#H9>.
70. Cottle TE, Fier CJ, Donadieu J, Kinsey SE. Risk and benefit of treatment of severe chronic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Hematol*. 2002;39(2):134-40.
71. Smith MA, Smith JG. The use of granulocyte colony-stimulating factor for treatment of autoimmune neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2001;8(3):165-9.
72. Schaison G, Eden OB, Henze G, Kamps WA, Locatelli F, Ninane J, et al. Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a European panel. *Eur J Pediatr*. 1998;157(12):955-66.
73. Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard AA, Boxer L, et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood*. 2000;95(4):1195-8.
74. Greenberg PL. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Myelodysplastic Syndromes [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2007 [acesso em 30 dec 2009]. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/f_guidelines.asp.
75. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol*. 1997;99(2):344-51.
76. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3158-67.

77. Paul M, Ram R, Kugler E, Farbman L, Peck A, Leibovici L, et al. Subcutaneous versus intravenous granulocyte colony stimulating factor for the treatment of neutropenia in hospitalized hemato-oncological patients: randomized controlled trial. *Am J Hematol.* 2014;89(3):243-8.
78. Heath JA, Steinherz PG, Altman A, Sather H, Jhanwar S, Halpern S, et al. Human granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1612-7.
79. Usuki K, Urabe A, Masaoka T, Ohno R, Mizoguchi H, Hamajima N, et al. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute myelogenous leukaemia: a multicentre randomized study. *Br J Haematol.* 2002;116(1):103-12.
80. Dombret H, Chastang C, Fenaux P, Reiffers J, Bordessoule D, Bouabdallah R, et al. A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. AML Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332(25):1678-83.
81. Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, Willman CL, Leith CP, Hynes HE, et al. A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031). *Blood.* 1998;91(10):3607-15.
82. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Liu Yin JA, Papa G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Blood.* 1997;90(12):4710-8.
83. Löwenberg B, Boogaerts MA, Daenen SM, Verhoef GE, Hagenbeek A, Vellenga E, et al. Value of different modalities of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied during or after induction therapy of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 1997;15(12):3496-506.
84. Löwenberg B, Suciú S, Archimbaud E, Ossenkoppele G, Verhoef GE, Vellenga E, et al. Use of recombinant GM-CSF during and after remission induction chemotherapy in patients aged 61 years and older with acute myeloid leukemia: final report of AML-11, a phase III randomized study of the Leukemia Cooperative Group of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. *Blood.* 1997;90(8):2952-61.
85. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, Bennett JM, Paietta E, Hayes FA, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood.* 1995;86(2):457-62.
86. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman P, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med.* 1995;332(25):1671-7.
87. Witz F, Sadoun A, Perrin MC, Berthou C, Brière J, Cahn JY et al. A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in elderly patients. *Blood.* 1998;91(8):2722-30.
88. Zittoun R, Suciú S, Mandelli F, de Witte T, Thaler J, Stryckmans P, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor associated with induction treatment of acute myelogenous leukemia: a randomized trial by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1996;14(7):2150-9.

89. Er O, Coskun HS, Altinbas M, Ozkan M, Eser B, Cetin M, et al. Meropenem +/- granulocyte colony stimulating factor in the treatment of febrile neutropenic patients with cancer: prospective randomized study. *J Chemother.* 2004;16(3):288-92.
90. Lehrnbecher T, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Creutzig U. Prophylactic human granulocyte colony-stimulating factor after induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood.* 2007;109(3):936-43.
91. Little MA, Morland B, Chisholm J, Hole A, Shankar A, Devine T, et al. A randomised study of prophylactic G-CSF following MRC UKALL XI intensification regimen in childhood ALL and T-NHL. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38(2):98-103.
92. Ozkaynak MF, Krailo M, Chen Z, Feusner J. Randomized comparison of antibiotics with and without granulocyte colony-stimulating factor in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(3):274-80.
93. Patte C, Laplanche A, Bertozzi AI, Baruchel A, Frappaz D, Schmitt C, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in induction treatment of children with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):441-8.
94. Rodriguez ZN, Tordecilla CJ, Campbell BM, Joannon SP, Rizzardini LC, Soto AV, et al. [Usefulness of G-CSF in pediatric high risk cancer patients with fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol.* 2005;22(3):223-7.
95. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Reman O, Sutton L, Turlure P, et al. Efficacy of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the induction treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a multicenter randomized study. *Hematol J.* 2004;5(5):384-94.
96. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacquy C, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2002;10(3):181-8.
97. Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Impact of granulocyte colony-stimulating factor (CSF) and granulocyte-macrophage CSF in patients with malignant lymphoma: a systematic review. *Br J Haematol.* 2003;122(3):413-23.
98. Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003189.
99. Clark OA, Lyman G, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(3):CD003039.
100. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med.* 2002;112(5):406-11.
101. Sasse EC, Sasse AD, Brandalise S, Clark OA, Richards S. Colony stimulating factors for prevention of myelosuppressive therapy induced febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD004139.
102. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med.* 2007;147(6):400-11.
103. Wittman B, Horan J, Lyman GH. Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(4):289-303.

104. Roilides E, Farmaki E. Granulocyte colony-stimulating factor and other cytokines in antifungal therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7 Suppl 2:62-7.
105. Blinder VS, Roboz GJ. Hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Rep.* 2003;2(6):453-8.
106. Kojima S, Fukuda M, Miyajima Y, Matsuyama T, Horibe K. Treatment of aplastic anemia in children with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood.* 1991;77(5):937-41.
107. Kojima S, Matsuyama T. Stimulation of granulopoiesis by high-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with aplastic anemia and very severe neutropenia. *Blood.* 1994;83(6):1474-8.
108. Bonilla MA, Dale D, Zeidler C, Last L, Reiter A, Ruggeiro M, et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol.* 1994;88(4):723-30.
109. Lehrnbecher T, Welte K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol.* 2002;116(1):28-56.
110. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C, Bolyard AA, Scarlata D, Boxer LA, et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood.* 2000;96(2):429-36.
111. Greenberg PL, Negrin R, Nagler A. The use of haemopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Cancer Surv.* 1990;9(1):199-212.
112. Ammann RA, Leibundgut K, Hirt A, Ridolfi Lüthy A. Individual timing of blood counts in G-CSF prophylaxis after myelosuppressive chemotherapy reduces G-CSF injections, blood counts, and costs: a prospective randomized study in children and adolescents. *Support Care Cancer.* 2002;10(8):613-8.
113. Freedman MH. Safety of long-term administration of granulocyte colony-stimulating factor for severe chronic neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 1997;4(3):217-24.
114. Tigue CC, McKoy JM, Evens AM, Trifilio SM, Tallman MS, Bennett CL. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(3):185-92.
115. D'Souza A, Jaiyesimi I, Trainor L, Venuturumili P. Granulocyte colony-stimulating factor administration: adverse events. *Transfus Med Rev.* 2008;22(4):280-90.
116. Nuamah NM, Goker H, Kilic YA, Dagmoura H, Cakmak A. Spontaneous splenic rupture in a healthy allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony-stimulating factor (g-csf). A case report and review of the literature. *Haematologica.* 2006;91(5 Suppl):ECR08.
117. Harousseau JL, Witz B, Lioure B, Hunault-Berger M, Desablens B, Delain M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucémies Aigues Myeloblastiques. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):780-7.
118. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood.* 2006;107(12):4628-35.

119. Touw IP, Bontenbal M. Granulocyte colony-stimulating factor: key (f)actor or innocent bystander in the development of secondary myeloid malignancy? *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(3):183-6.
120. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Masuoka H, Shimada T, Nishiwaki K, et al. Long-term administration of G-CSF for aplastic anaemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults. *Br J Haematol.* 1998;103(2):297-303.
121. Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, Kudoh T, Hanada R, Okimoto Y, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood.* 2002;100(3):786-90.
122. Imashuku S, Hibi S, Bessho F, Tsuchida M, Nakahata T, Miyazaki S, et al. Detection of myelodysplastic syndrome/ acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia in children, treated with recombinant human G-CSF. *Haematologica.* 2003;88(11):ECR31.
123. Lyman GH, Dale DC. Long-term outcomes of myeloid growth factor treatment. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9(8):945-52.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)**FILGRASTIMA**

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento filgrastima, indicado para o tratamento de neutropenia.

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

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

- aumento do número de células brancas do sangue (neutrófilos);
- redução no tempo de neutropenia (células brancas reduzidas no sangue);
- redução na incidência de neutropenia grave;
- redução no tempo de neutropenia febril.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- não foi estabelecido se os medicamentos são eliminados pelo leite materno e não há relatos de problemas relacionados à amamentação em humanos; entretanto, é fundamental discutir com o médico antes de amamentar;
- câncer: existem indícios de que pacientes em uso desses medicamentos podem desenvolver câncer; porém, estudos mais aprofundados são necessários;
- podem ocorrer os seguintes eventos adversos: redução do número de glóbulos vermelhos (anemia), redução do número de plaquetas (o que pode acarretar sangramentos), aumento dos glóbulos brancos para valores acima dos níveis normais, risco de ocorrência de “síndrome mielodisplástica” e leucemia mieloide aguda, dor de cabeça, infarto do miocárdio, arritmias cardíacas, hipotensão, diminuição da função da tireoide (hipotireoidismo), aumento de ácido úrico no sangue (hiperuricemia), perda de apetite (anorexia), náusea, alterações no paladar, possibilidade de toxicidade pulmonar, possibilidade de toxicidade sobre o fígado e os rins, reações alérgicas de pele, dores nos ossos, músculos e articulações, sensibilidade à luz (fotofobia) e outros problemas oculares, reações anafiláticas, febre, aumento do tamanho do baço (esplenomegalia) e ruptura de baço (raro).

Fui também informado(a) de que estes medicamentos são utilizados para ajudar o organismo a produzir células brancas do sangue, prevenindo infecções em pacientes que estão com baixa resistência devido ao uso de outros medicamentos, transplantes ou portadores de doenças do sangue.

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, inclusive se desistir de usar o medicamento.

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

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: ____ / ____ / ____	

APÊNDICE

CRITÉRIOS DE PONTUAÇÃO DO IPSS

(*International Prognostic Scoring System*)

Pontuação	0	0,5	1	1,5	2
% blastos na medula óssea	Menos de 5	5 – 10		11 – 20	21-30 (LMA)
Cariótipo (*)	Bom	Intermediário	Ruim		
Citopenias (**)	0 a 1	2 a 3			

LMA – Leucemia Mieloide Aguda

(*) Cariótipo bom: normal, -Y, del(5q), del(20q) / Ruim: complexo (mais de 3 anormalidades) ou alterações do cromossoma 7 / Intermediário: outros.

(**) Neutrófilos < 1.500/mm³/Plaquetas < 100.000/mm³ / Hemoglobina < 10 g/dl

Fonte Secundária: PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - O Uso da Talidomida na Síndrome Mielodisplásica. Portaria Nº 493/SAS/MS, de 11 de junho de 2015.

Grupos de risco de acordo com a soma de pontos do ipss

GRUPO DE RISCO	PONTUAÇÃO
Baixo	0
Intermediário I	0,5 a 1
Intermediário II	1,5 a 2
Alto	> 2,5

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Luciana Costa Xavier (DAF)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Roberto Eduardo Schneiders (DAF)

COLABORADORES

Letícia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Tacila Pires Mega
Ana Carolina de Freitas Lopes
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

Antônio Vaz Macedo
Henrique Neves da Silva Bittencourt
Maria Angélica Pires Ferreira
Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



Angioedema

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 880, DE 12 DE JULHO DE 2016.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso de suas atribuições;

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH).

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH) no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH).

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral do angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH), critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH).

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 109/SAS/MS, de 10 de março de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 47, de 11 de março de 2010, seção 1, páginas 62-6.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO ASSOCIADO À DEFICIÊNCIA DE C1 ESTERASE (C1-INH)

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura foi realizada com pesquisa nas bases de dados MEDLINE/PubMed e EMBASE usando a estratégia de busca “angioedema, hereditary”[mesh] AND “drug therapy”[mesh] com os limites: tipo de estudo (ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados). Todos os artigos identificados foram revisados, sendo incluídos aqueles que versavam sobre angioedema e sua terapia com danazol.

Adicionalmente, foi realizada revisão na MEDLINE/PubMed sobre a eficácia e a segurança do uso de agentes antifibrinolíticos no tratamento do angioedema hereditário. A estratégia de busca utilizada foi “angioedema, hereditary”[mesh] AND “antifibrinolytics agents”[mesh], com o limite tipo de estudo (ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados). Todos os artigos identificados foram revisados, sendo incluídos aqueles que versavam sobre angioedema e sua terapia.

As bibliografias dos artigos incluídos também foram revisadas e artigos não indexados também foram incluídos. Outras fontes consultadas para elaboração deste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) foram livros-texto e o *UpToDate* versão 17.3.

Em 29/02/2016 foi realizada atualização da busca na literatura. Foram incluídos estudos controlados, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises avaliando a terapêutica do angioedema hereditário. Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia ““Angioedemas, Hereditary”[Mesh]) AND “Therapeutics”[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Systematic Reviews, Meta-Analysis”, sendo localizados 34 estudos; nenhum foi selecionado para leitura na íntegra.

Na base Embase utilizou-se a estratégia “angioedema:ti AND ‘therapy’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim”, tendo sido localizados 102 estudos; destes, quatro foram selecionados para leitura na íntegra e um foi incluído neste Protocolo.

Também foi realizada busca na biblioteca Cochrane com a estratégia “hereditary angioedema”, não sendo localizado nenhum estudo.

Foi consultado também o *UpToDate*® versão 19.3.

Foram excluídos estudos avaliando desfechos não clínicos e intervenções não disponíveis no Brasil e incluídos outros artigos de conhecimento dos autores, resultando na inclusão de oito novas referências, bem como de um relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

2 INTRODUÇÃO

Angioedema é o termo utilizado para descrever um edema localizado e autolimitado do tecido submucoso e subcutâneo e que ocorre devido ao aumento temporário da permeabilidade vascular causada pela liberação de mediadores vasoativos. Ele geralmente ocorre como parte da urticária, estando, nesse caso, associado à ocorrência de pápulas. Quando o angioedema ocorre de forma repetida e sem pápulas, o paciente provavelmente apresenta angioedema hereditário (AEH) ou angioedema adquirido (AEA), sendo este o mais frequente (1).

O AEH é uma imunodeficiência primária do sistema complemento, com herança autossômica dominante, heterogeneidade de locus e expressividade variável. A classificação mais atualizada do AEH (1) agrupa os pacientes naqueles com deficiência do inibidor da C1-esterase (C1-INH), codificado pelo gene *SERPING1* (2-11), e naqueles sem deficiência de C1-INH (antigo tipo 3). O C1-INH é uma molécula inibidora da calicreína, de bradicinina e de outras serases do plasma; quando deficiente, ocorre aumento dos níveis de bradicinina, nanopeptídeo que tem ação vasodilatadora, ocasionando, em consequência, as manifestações clínicas associadas. O AEH sem deficiência do C1-INH pode ser idiopático ou causado pela presença de mutação em heterozigose no gene que codifica o fator de coagulação XII. Essa forma de AEH ocorre principalmente no sexo feminino, devido aos níveis elevados de estrogênio.

A forma mais comum de AEH é aquela associada à deficiência do C1-INH. Ocorre em 80%-85% dos casos, e os níveis plasmáticos do C1-INH usualmente estão reduzidos em 5%-30% do normal. No tipo 2, que corresponde a 15%-20% dos casos, o C1-INH permanece com níveis séricos normais ou mesmo elevados, sendo diagnosticado mediante demonstração de que sua atividade está abaixo de 50% do normal (12). A classificação em tipo 1 e 2, portanto, depende da presença de defeitos quantitativos do C1-INH (tipo 1) ou de defeitos funcionais do C1-INH (tipo 2) (12).

História familiar positiva fortalece a suspeita diagnóstica de AEH, mas sua ausência não exclui o diagnóstico. Não há estudos de prevalência do AEH no Brasil. Estima-se que 1:10.000-50.000 indivíduos sejam afetados pela doença (8).

O AEH manifesta-se pelo surgimento de edema não pruriginoso, não doloroso e não eritematoso em qualquer parte do corpo, principalmente na face e nas extremidades (2,3), e afeta os sistemas respiratório e gastrointestinal, podendo desencadear edema de glote ou cólicas abdominais, respectivamente. O comprometimento da respiração pode resultar em asfixia e, se não tratado, pode ser responsável pelo óbito em cerca de 25% dos pacientes. Além disso, as cólicas abdominais podem ser interpretadas como abdômen agudo, e muitos pacientes acabam sendo submetidos à laparotomia exploradora desnecessariamente. As crises podem ser espontâneas ou desencadeadas por ansiedade, estresse, pequenos traumas, cirurgias, tratamentos dentários, menstruação ou gravidez (2-5). A suspeita de AEH deve ser considerada em pacientes com crises repetidas de angioedema e de dor abdominal sem quadros de urticária, e em pacientes com história familiar (7).

O AEA pode ser idiopático (dos tipos histaminérgico e não histaminérgico), ocorrer devido ao uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou, ainda, ser devido à deficiência não genética do C1-INH (1,5,9). Nessa última situação, a idade de início das manifestações clínicas é geralmente superior à do AEH, sem história familiar, e a metade dos pacientes possui doença hematológica subjacente, tais como gamopatia monoclonal de origem incerta ou neoplasia de células B. O AEA do tipo histaminérgico é a forma mais comum de angioedema, e o seu tratamento envolve anti-histamínicos e corticoides (1).

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.

Como pode ser uma doença genética, também está indicada a realização de aconselhamento genético.

Em relação ao tratamento, este Protocolo refere-se somente ao AEH associado à deficiência do C1-INH, uma vez que esta é a única forma que possui tratamento aprovado e evidência que lhe dê suporte. Para as demais formas, existem apenas pequenos estudos não controlados e o uso dos medicamentos é off label (1).

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

- D84.1 Defeito no sistema complemento N80.1 Endometriose do ovário

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AEH associado à deficiência do C1-INH (tipos 1 e 2) é obtido pela presença dos seguintes critérios (8-11):

- Anamnese, exame físico e quadro clínico compatível com AEH; e
- Evidência bioquímica [constatação laboratorial de ausência ou redução (<50%) ou de defeito funcional do C1-INH (função <50%); de redução do complemento hemolítico total (CH50); e de diminuição da fração C4 do complemento]. Deve-se ressaltar que C4 e CH50 podem encontrar-se normais fora das crises; OU
- Evidência genética (presença de mutação patogênica em *SERPING1*) da doença.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem diagnóstico confirmado de AEH com deficiência de C1-INH conforme critérios especificados no item Diagnóstico. com contraceptivos orais ou progestágenos.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo (1,13,14):

- Mulheres com sangramento genital de origem desconhecida;
- Disfunção grave hepática, renal ou cardíaca;
- Gravidez ou lactação, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos androgênicos no sexo feminino;
- Porfíria;
- Hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento;
- Tumor dependente de androgênio (neoplasia de fígado ou de próstata);
- História de icterícia ou *pruritus gravidarum*;
- Presença ou história de eventos tromboembólicos;
- Crianças (até 12 anos de idade).

7 CASOS ESPECIAIS

Os pacientes com AEH não associado à deficiência de C1-INH, assim como crianças até 12 anos de idade, deverão ser considerados casos especiais e encaminhados para acompanhamento em serviços de referência.

Os pacientes expostos a situações que possam desencadear um evento grave, tais como manipulação da cavidade bucal para cirurgia odontológica ou manobras endoscópicas, devem utilizar o danazol com intuito profilático, conforme orientação constante no item Esquema de Administração (15-26).

8 TRATAMENTO

O tratamento do AEH com deficiência de C1-INH pode ser subdividido em:

- a. profilaxia de crises e
- b. tratamento das crises

Para a profilaxia das crises já foram avaliados agentes anti-fibrinolíticos (ácido épsilon aminocaproico e ácido tranexâmico, inibidores da plasmina e da ativação do plasminogênio, respectivamente) e andrógenos atenuados, estes com maior eficácia (8-12,15-21).

Entre os andrógenos atenuados, o mais utilizado é o danazol, dado o maior nível de evidência de benefício. Ensaio clínico duplo-cego com nove pacientes comparou 93 cursos de 28 dias de danazol ou placebo em pacientes com angioedema hereditário. As crises ocorreram em 93,6% dos cursos com placebo contra 2,2% do danazol ($p < 0,001$). Análise do efeito do danazol demonstrou que as crises ocorreram mais tardiamente nos pacientes durante um curso de placebo precedido de um curso de danazol (média de 14 dias contra 9 dias se precedido de placebo; $p < 0,05$). Não houve diferença de efeitos adversos nos dois grupos (cursos) (19). Considerando a magnitude do efeito nesse ensaio clínico, o danazol continua sendo o medicamento de primeira escolha nessa doença para a prevenção de novas crises (22-25).

Os estudos com outros medicamentos além do danazol, inclusive inibidores da plasmina e da ativação do plasminogênio, são metodologicamente limitados (26). A busca realizada não encontrou ensaios clínicos randomizados contra placebo (ou contra danazol) envolvendo o ácido épsilon aminocaproico. Em relação ao ácido tranexâmico, foi localizado um ensaio clínico contra placebo, do tipo cruzado e duplo-cego, com cinco pacientes; efeito benéfico foi observado em três deles. (27). Assim, o danazol permanece como o medicamento mais bem estudado nessa condição clínica, e por isso recomendado neste PCDT como agente profilático das crises de AEH (28).

O tratamento das crises é predominantemente hospitalar, e não inclui o uso de danazol (8,10). Caso haja risco de asfixia, pode-se utilizar plasma fresco. O icatibanto, um antagonista seletivo do receptor tipo II da bradicinina é comercializado no Brasil para tratamento de crises em maiores de 18 anos. Sua eficácia no tratamento de crises de AEH foi avaliada em três ensaios clínicos (FAST 1, 2 e 3), nos quais foi comparado com placebo (FAST-1 e 3) e com ácido tranexâmico (FAST-2). No estudo FAST-1, indivíduos com crises de gravidade moderada ou alta foram randomizados para receber icatibanto 30 mg por via subcutânea ($n=27$) ou placebo ($n=29$). Nesse estudo, não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos no desfecho primário, definido como o tempo (mediana) até alívio clinicamente relevante do sintoma índice (2,5 *versus* 4,6 horas com icatibanto e placebo, respectivamente; $p=0,14$). Oito pacientes tiveram edema de laringe e receberam icatibanto em regime aberto; destes, três usaram medicamento de resgate (concentrado de C1, opioides, antieméticos) dentro de 24 horas após a administração de icatibanto (29).

No estudo FAST-2, pacientes com sintomas moderados ou graves foram randomizados para icatibanto 30 mg (n=36) ou ácido tranexâmico (n=38) uma vez ao dia por 2 dias consecutivos. O cegamento foi quebrado no caso de desenvolvimento de edema de laringe, de forma que esses casos viessem a receber icatibanto; houve ainda uma extensão aberta em que foi avaliado o retratamento de crises subsequentes com icatibanto. O tempo (mediana) para alívio do sintoma índice foi de 2 horas no grupo icatibanto e 12 horas no grupo controle ($p < 0,001$). Três pacientes tiveram sintomas laríngeos e receberam icatibanto; destes, nenhum usou medicamento de resgate, e um veio a ser intubado. No estudo FAST-1, não foram observados efeitos adversos graves. No estudo FAST-2, 11% dos indivíduos no grupo icatibanto e 3% no grupo controle desenvolveram efeitos adversos graves (29).

No estudo FAST-3, pacientes foram randomizados para receber icatibanto (n=46) ou placebo (n=47) dentro de 6 ou 12 horas, de acordo com a gravidade dos sintomas. Pacientes com sintomas laríngeos graves (n=5) receberam icatibanto em esquema *open-label*. O desfecho primário, para pacientes com sintomas abdominais ou cutâneos foi o tempo até melhora de 50% da gravidade dos sintomas; para pacientes com sintomas laríngeos, foi o tempo até a redução de 50% da pontuação na escala visual de gravidade dos sintomas. Houve diferença estatisticamente significativa quanto ao desfecho primário entre pacientes com sintomas abdominais/cutâneos que receberam icatibanto e placebo (2 *versus* 19,8 h, respectivamente; $p < 0,001$); já em pacientes com sintomas laríngeos não se observou diferença estatisticamente significativa (2,5 e 3,2 h para icatibanto *versus* placebo, respectivamente) (30).

Críticas aos estudos com icatibanto incluem a falta de comparação com tratamento ativo (plasma) e problemas na apresentação dos dados. Em todos os estudos, foi permitido o uso de medicamentos de resgate, incluindo concentrado de C1; entretanto, o impacto de cointervenções nos resultados não foi devidamente avaliado. Desfechos duros como a necessidade de intubação e tempo de hospitalização também não foram avaliados. Além disso, o delineamento aberto prejudicou a avaliação do efeito para sintomas laríngeos. Dessa forma, o uso do icatibanto não foi recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) em junho de 2015, após Consulta Pública (http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_IcatibantoAngioedema_CP.pdf) (31) e, sendo assim, não está indicado neste Protocolo.

8.1 FÁRMACO

- **Danazol:** cápsula de 100 e 200 mg

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Danazol:** 200 mg, por via oral, divididos em duas administrações diárias, durante o primeiro mês. Após o primeiro mês, a dose deve ser ajustada conforme resposta clínica e laboratorial (ver Monitorização). Dose máxima diária de 600 mg para profilaxia a longo prazo (o uso de doses acima de 200 mg/dia, nesses casos, deve ser considerado somente em casos especiais – item 7 Casos Especiais) (14).

Nos casos em que o paciente será exposto à situação potencialmente desencadeadora de crise, o danazol deve ser administrado na dose de 400-600 mg/dia nos 5 dias anteriores ao procedimento, e nos 3 dias posteriores ao procedimento (1).

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser mantido continuamente. A menor dose do medicamento deve ser estabelecida para o controle dos sintomas clínicos e minimização dos efeitos adversos. Na presença de tumores hepáticos, o tratamento deve ser interrompido.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução do número ou da gravidade das manifestações de angioedema.

9 MONITORIZAÇÃO

Após o primeiro mês de tratamento, avaliar a resposta clínica (ausência de evento agudo) e laboratorial (atividade da C1-INH em aproximadamente 50% do valor normal e C4 dentro dos valores normais). Se o resultado inicial for satisfatório, promover a redução da dose do danazol para a menor dose capaz de controlar os sintomas clínicos. Com vistas a reduzir o potencial para efeitos adversos, a menor dose eficaz deve ser a utilizada (32).

O paciente deve ser acompanhado pela possibilidade de desenvolver adenoma hepático e hipertensão intracraniana benigna (pseudo-tumor cerebral) com o uso prolongado de danazol (33). É controversa a associação entre o uso de danazol e o risco aumentado de aterosclerose (34-36). Estudos de acompanhamento de longo prazo de pacientes em uso de danazol demonstram que o benefício da prevenção de crises é maior em casos mais graves e que a monitorização de efeitos adversos deve ser mandatória (17,18). Farkas et al. (37), em um estudo longitudinal e retrospectivo, avaliaram 92 pacientes com AEH, sendo 46 em uso de danazol (dose diária de manutenção: 33-200 mg/dia) e 46 sem tratamento, por um período mínimo de 4 anos, não sendo encontradas, entre os dois grupos, diferenças clinicamente relevantes nos parâmetros de função e de ultrassonografia hepática. Tais autores sugerem que o desenvolvimento de tumores hepáticos associado ao uso de danazol está associado a doses diárias elevadas desse medicamento (400-800 mg), à falta de monitorização dos pacientes e ao maior tempo de uso do danazol (neste caso, independente da dose), e chamam a atenção para a necessidade de definição da menor dose clinicamente eficaz.

Efeitos androgênicos, como mudança de voz, acne, aumento de pelos, irregularidade menstrual e acúmulo de gordura, entre outros, devem ser acompanhados.

Em relação aos efeitos adversos, devem ser avaliados hematócrito, hemoglobina, AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina, colesterol total e frações, triglicérides, e realizado exame qualitativo de urina a cada 6 meses (38). A maioria das alterações bioquímicas associadas é dependente de dose e sem repercussão clínica, mas deve ser controlada de forma individualizada, sendo raramente necessária a suspensão do medicamento.

Inexiste evidência, a longo prazo, de aumento do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares ou de complicações ateroscleróticas em pacientes tratados com o danazol. Sugere-se ultrassonografia abdominal anual para visualização hepática, devido ao risco de desenvolvimento de adenoma hepático e carcinoma hepatocelular, complicações raras que tendem a ocorrer após 10 anos do início do tratamento, mesmo com o uso de baixas doses de danazol, e que nem sempre são precedidas por história de doença hepática ou de alteração de testes de função hepática (38,39).

Em pacientes em uso de danazol e carbamazepina podem ocorrer significantes aumentos dos níveis de carbamazepina com resultante toxicidade. Deve-se evitar o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e estrogênios, por serem potencialmente desencadeadores de crises (1).

10 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 do medicamento prescritas e dispensadas e da adequação de uso.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

12 REFERÊNCIAS

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602-16.
2. Atkinson J. Pathogenesis and clinical manifestations of hereditary angiodema [Internet]. UpToDate; 2008. [acesso em 07 mai 2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~khRaD40Nj4I03q>.
3. Morgan BP, Harris CL. Complement therapeutics; history and current progress. *Mol Immunol*. 2003;40(2-4):159-70.
4. Davis AE 3rd. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci*. 2003;29(3):195-203.
5. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyliky RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med*. 2000;132(2):144-50.
6. Binkley KE, Davis AE 3rd. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus Apher Sci*. 2003;29(3):215-9.
7. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med*. 2001;161(20):2417-29.
8. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1229-35.
9. Kirschfink M, Grumach AS. Deficiências de complemento. In: Grumach AS. *Alergia e imunologia na infância e na adolescência*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001. p. 497-513.
10. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(4):274-81.

11. Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ, Johnston SL, Archer CB, Davies SV. Misdiagnosis of hereditary angio-oedema type 1 and type 2. *Br J Dermatol*. 2003;148(4):719-23.
12. Atkinson J, Cicardi M, Sheffer A. Diagnosis of hereditary and acquired angioedema (C1 inhibitor disorders). In: *UpToDate*, Rose, BD (Ed), Up To Date, Waltham, MA. 2008.
13. Davis-Lorton M. An update on the diagnosis and management of hereditary angioedema with abnormal C1 inhibitor. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(2):151-7.
14. Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, et al. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(3):475-83.
15. Craig TJ. Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(3):225-31.
16. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apher Sci*. 2003;29(3):239-45.
17. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(2):153-61.
18. Zuraw BL. Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1 Suppl 2):S13-8.
19. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1 Suppl 2):S19-22.
20. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(3):153-61.
21. Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angio-oedema (C1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol*. 2002;55(4):266-70.
22. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci*. 2003;29(3):221-7.
23. Bowen T, Hebert J, Ritchie B, Burnham J, MacSween M, Warrington R. Management of hereditary angioedema: a Canadian approach. *Transfus Apher Sci*. 2003;29(3):205-14.
24. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med*. 1976;295(26):1444-8.
25. DrugDex. Micromedex Healthcare Series – Integrated Index® System [CD-ROM]. Vol. 120. 1974-2004.
26. Atkinson J. Prevention of attacks in hereditary angiodema. *UpToDate*; 2009. [acesso em 07 mai 2010]. Disponível em: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~q4q8ma_EQaw_FP..
27. Blohmé G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand*. 1972;192(4):293-8.
28. Zuraw B, Bingham CO. An overview of angioedema: Clinical features, diagnosis, and management [Internet]. *UpToDate*; 2014. [acesso em 04 set 2014]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-angioedema-clinical-features-diagnosis-and-management?source=related_link

29. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-41.
30. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(6):529-37.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do Angioedema Hereditário. [Internet]. Brasília, DF: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; 2015. [acesso em 29/02/2016]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_IcatibantoAngioedema_CP.pdf
32. Buyantseva LV, Sardana N, Craig TJ. Update on treatment of hereditary angioedema. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012;30(2):89-98.
33. Wickersham RM, editor. Drug facts and comparisons. St. Louis: Wolters Kluwer Health Inc.; 2007.
34. Széplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karádi I, Romics L, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(4):864-9.
35. Szegedi R, Széplaki G, Varga L, Prohászka Z, Széplaki Z, Karádi I, et al. Long-term danazol prophylaxis does not lead to increased carotid intima-media thickness in hereditary angioedema patients. *Atherosclerosis*. 2008;198(1):184-91.
36. Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ES, Hofstra JJ, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, et al. Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. *Clin Ther*. 2008;30(12):2314-23.
37. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(4):419-26.
38. Maurer M, Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(2):99-107.
39. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(4):281-288.e7.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

DANAZOL.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento **danazol**, indicado para o tratamento do **angioedema hereditário associado à deficiência de C1-INH**.

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

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

- redução do número ou gravidade das manifestações do angioedema.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez; portanto, caso engravide, o médico deverá ser avisado imediatamente;
- pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite materno; portanto, o uso do danazol durante a amamentação não é indicado;
- os efeitos adversos já relatados são os seguintes: náusea, vômitos, diarreia, dores de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, perda de potássio e insuficiência cardíaca congestiva.
- o medicamento está contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;
- o risco da ocorrência de eventos 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, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

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

() Sim () Não

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: _____		

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Fábio Cardoso Reis (DAF)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Karen Cristine Tonini (DAF)
Luciana Costa Xavier (DAF)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Neli Muraki Ishikawa (SAS)

COLABORADORES

Letícia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Vania Cristina Canuto Santos
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

Ida Vanessa Doederlein Schwartz
Maria Angélica Pires Ferreira
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



Aplasia pura adquirida crônica da série vermelha

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 449, DE 29 DE ABRIL DE 2016.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso de suas atribuições, aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha.

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a aplasia pura adquirida crônica da série vermelha no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no site: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da aplasia pura adquirida crônica da série vermelha, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da aplasia pura adquirida crônica da série vermelha.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 227/SAS/MS, de 11 de maio de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 40, de 11 de maio de 2010, seção 1, páginas 40-42.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

APLASIA PURA ADQUIRIDA CRÔNICA DA SÉRIE VERMELHA

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados do MEDLINE/PubMed, Embase e biblioteca Cochrane em 22 de fevereiro de 2010.

Na base de dados MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia “Red-Cell Aplasia, Pure”[Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh], sem limite de data, limitada para estudos em humanos. A busca resultou em 149 artigos. Nenhum ensaio clínico randomizado foi encontrado nessa busca. Os artigos identificados como relatos de casos foram excluídos, sendo que a maioria das recomendações deste Protocolo deriva de estudos observacionais e recomendações de especialistas. Na base de dados Embase, foi repetida a mesma busca acima e não foram identificados estudos relevantes que não haviam sido encontrados na busca do MEDLINE/PubMed. Na biblioteca Cochrane, não foram localizadas revisões sistemáticas relacionadas ao tema.

Também foram consultados livros-textos de hematologia e o UpToDate 17.3, através do site <http://www.uptodateonline.com/online/index.do>.

Em 08/09/14, foi realizada atualização da busca na literatura, com os critérios de inclusão da busca original. Na base de dados MEDLINE/PubMed, utilizando-se a estratégia (“Red-Cell Aplasia, Pure”[Mesh]) AND “Therapeutics”[Mesh] Filters: From 2010/02/22, Humans, English, Portuguese, Spanish”, foram localizados 59 estudos, dos quais cinco foram selecionados para leitura na íntegra. Nenhum foi incluído.

Na base Embase, foi utilizada a estratégia “‘pure red-cell aplasia’/mj AND ‘therapy’/exp AND [embase]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [22-2-2010]/sd AND [2010-2014]/py”, tendo sido localizados 147 estudos. Destes, cinco foram selecionados para leitura na íntegra. Essa busca não resultou na inclusão de novos estudos.

Na biblioteca Cochrane, foram utilizados os termos “red-cell aplasia” OR “pure red cell acquired aplasia” in Title, Abstract, Keywords in Trials’, tendo como resultado sete publicações. Não foi localizada revisão sistemática da Cochrane sobre o tema. Nenhum estudo foi selecionado.

Além de relatos de casos, foram excluídos estudos avaliando terapias não disponíveis no Brasil, assim como estudos que avaliaram desfechos não clínicos e que não repercutiram em novas recomendações. Na atualização da busca, foi ainda consultada a base de dados eletrônica UpToDate® versão 19.2 e incluídas referências de interesse dos autores.

2 INTRODUÇÃO

A aplasia pura adquirida crônica da série vermelha (APASV) é uma síndrome clínica rara, caracterizada por anemia grave, hipoproliferativa (caracterizada por reticulocitopenia acentuada) e marcada por diminuição ou até inexistência de eritoblastos em medula óssea apresentando presença normal de precursores das outras séries celulares (1-3).

A APASV pode ocorrer como doença primária (também chamada de idiopática) ou secundária a diversas outras doenças. Dentre as causas secundárias, destacam-se as doenças autoimunes, neoplasias, linfoproliferações, infecções virais, além de doenças que surgem após transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico ABO-incompatível e uso de medicamentos (1, 2) (Quadro 1).

A APASV pode se manifestar de maneira aguda e autolimitada, mais comumente observada em crianças, e de maneira crônica, mais frequente em adultos (2).

Estudos observacionais apontam uma sobrevida média superior a 10 anos para os casos de APASV idiopática, podendo ser significativamente menor nos casos de doença secundária, conforme a doença de base (1). Não foram localizados estudos de prevalência de APASV.

Postula-se que um mecanismo envolvendo autoimunidade (autoanticorpos da classe IgG) e ativação de linfócitos T citotóxicos e natural killers esteja envolvido no desenvolvimento da aplasia, com destruição dos precursores eritroides ainda na medula óssea (1, 2).

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.

Quadro 1 – Causas secundárias de Aplasia Pura da Série Vermelha

<p>Medicamentos Fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, sulfametoxazol-trimetoprim, zidovudina, cloranfenicol, linezolida, dapsona, penicilina, rifampicina, lamivudina, clorpropamida, estimulantes da eritropoiese, micofenolato de mofetila, azatioprina, tacrolimo, fludarabina, cladribina, alopurinol, metildopa.</p>
<p>Infecções Parvovírus B19, HIV, hepatites virais.</p>
<p>Causas autoimunes Anemia hemolítica autoimune, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, transplante de medula óssea ABO incompatível.</p>
<p>Neoplasias linfoides Leucemia linfocítica crônica, leucemia de grandes linfócitos granulares, doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, mieloma múltiplo.</p>
<p>Neoplasias mieloides Leucemia mieloide crônica, metaplasia mieloide agnogênica com mielofibrose, pródromo de síndrome mielodisplásica.</p>
<p>Outras causas Timoma, gestação.</p>

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

D60.0 Aplasia pura adquirida crônica da série vermelha

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

As manifestações clínicas da doença são aquelas em consequência da anemia ou da doença de base causadora, quando esta estiver presente. Como a anemia tem início insidioso, é comum que os pacientes tenham sintomatologia leve ou ausente no diagnóstico.

Para investigação das causas secundárias de APASV, deve-se pesquisar na anamnese o uso de medicamentos, exposição a fármacos e infecções. No exame físico, devem ser pesquisados sinais clínicos indicativos de alguma doença de base.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial é realizado na presença de todos os achados abaixo (1-3):

- a) anemia normocítica e normocrômica, com série vermelha com morfologia normal na periferia;
- b) reticulocitopenia acentuada (reticulócitos < 10.000/microlitro);
- c) contagens normais de plaquetas e leucócitos;
- d) medula óssea com megacariopoiese, linfopoiese e mielopoiese normais com ausência ou redução significativa de precursores eritroides.

Para a investigação e exclusão de causas secundárias da APASV, os seguintes exames iniciais devem ser solicitados:

- Hemograma completo, com análise de esfregaço periférico e contagem de reticulócitos;
- Tomografia computadorizada de tórax para investigação de timoma;
- Anti-HIV, anti-HCV;
- Biópsia e aspirado de medula óssea;
- Anticorpo antinuclear.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes com diagnóstico de APASV idiopática que não entrarem em remissão em 1 mês e, em caso de APASV secundária, que não tenham respondido ao tratamento da doença de base ou à retirada do medicamento causador por pelo menos 1 mês.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes com intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos constantes neste Protocolo.

7 CASOS ESPECIAIS

7.1 PACIENTES COM TIMOMA

Em pacientes com diagnóstico de timoma, a incidência de desenvolvimento de APASV é de 5%. Atualmente, recomenda-se a realização de timectomia nesses casos, com taxas de resposta descritas na literatura de 25%-30% (3). Alguns trabalhos mostraram que somente a realização da timectomia não é suficiente para o tratamento, sendo necessário o uso de medicamentos imunossupressores (4, 5). Um estudo com 41 pacientes com timoma e APASV sugeriu que a resposta a esquemas terapêuticos com ciclosporina seria maior e mais sustentada (4). Apesar da limitação dos estudos, recomenda-se o uso de medicamentos imunossupressores nesses casos.

7.2 GESTAÇÃO

A APASV adquirida relacionada à gestação é condição extremamente rara. Há relatos de remissão espontânea algumas semanas após o parto. A opção terapêutica deve levar em conta o risco ao feto, ficando a escolha a critério do médico (1).

7.3 PACIENTES COM INFECÇÃO POR PARVOVÍRUS B19

Alguns estudos observacionais (série de casos) com pacientes infectados cronicamente pelo parvovírus B19 (presença de um pequeno número de proeritroblastos vacuolados gigantes na biópsia de medula óssea; presença de anticorpos anti-B19 IgM no soro ou detecção do DNA viral no soro por técnicas de biologia molecular) sugerem a utilização da imunoglobulina intravenosa nos casos de anemia com concentração de hemoglobina menor do que 7 g/dL e infecção crônica em pacientes imunossuprimidos, demonstrando que o medicamento aparentemente apresenta boas taxas de remissão, porém provoca muitas recidivas (6-8). Pela gravidade dessa condição clínica, sugere-se o uso da imunoglobulina, apesar da fragilidade da evidência encontrada na literatura.

7.4 PACIENTES COM APASV SECUNDÁRIA AO USO DA ALFAEPOETINA HUMANA

Os pacientes que desenvolvem APASV secundária ao uso de alfaepoetina humana devem ter seu atendimento inicial centrado na suspensão do medicamento. Como o mecanismo de desenvolvimento dessa complicação é a formação de anticorpos, fica indicado o uso dos medicamentos imunossupressores nesse cenário clínico. A peginesatida, um peptídeo agonista do receptor da eritropoetina, foi avaliada em um estudo de nível II com 14 pacientes com insuficiência renal crônica e APASV (9); entretanto, em 2013 foi retirada do mercado pelo laboratório por questões de segurança (10).

8 TRATAMENTO

O tratamento da APASV varia conforme sua etiologia. Durante a avaliação inicial do paciente, um suporte transfusional adequado deverá ser oferecido de acordo com os sintomas secundários à anemia. Nos casos de APASV secundária a outras doenças e medicamentos, o tratamento primário será dirigido à doença de base e à suspensão dos possíveis fármacos relacionados ao desenvolvimento da aplasia.

Em cerca de 10%-12% dos casos de APASV idiopática, pode ocorrer remissão espontânea da doença em curto espaço de tempo, recomendando-se aguardar pelo menos 1 mês antes de iniciar tratamento imunossupressor específico (3).

Nos pacientes em que não houver melhora com o tratamento da doença de base, a APASV deve ser tratada como uma doença imunológica, sendo então recomendados medicamentos imunossupressores, para os quais já foram propostos diversos esquemas terapêuticos. Inicialmente utiliza-se prednisona, seguido de adição ou substituição de ciclofosfamida caso não ocorra resposta adequada. Nos pacientes resistentes a esses dois medicamentos, pode ser utilizada a ciclosporina de forma isolada ou associada à prednisona. Em geral, a ciclosporina não é associada à ciclofosfamida (1-3).

As respostas a todos os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da APASV são semelhantes, e não existem estudos comparativos que permitam a comparação entre eles. Portanto, a seleção é baseada nos seus perfis de efeitos adversos.

Para os pacientes com infecção crônica pelo parvovírus B19 e em imunossupressão, recomenda-se o uso de imunoglobulina humana (ver Casos Especiais).

PREDNISONA

A prednisona foi o primeiro medicamento a ser utilizado para o tratamento da APASV e atualmente permanece como a primeira escolha no tratamento dessa doença (1-3). Em uma série de pacientes descrita por Clark et al. em 1984, 10 dos 27 (37%) pacientes responderam ao tratamento, com um período médio de resposta de 2,5 semanas (11). Outro estudo retrospectivo com 25 pacientes mostrou taxas semelhantes de resposta com esse medicamento (36%), e as taxas descritas na literatura variam de 30%- 62% (3). A taxa de remissão dos 185 pacientes que usaram corticosteroides, em um estudo retrospectivo proveniente de um registro nacional japonês, foi de 60% (12).

Apesar da boa resposta, uma das limitações ao uso dessa classe de medicamentos é a alta taxa de recidiva: até 80% quando a dose é diminuída nos 2 primeiros anos de tratamento (3, 11). Uma outra limitação é o grande índice de morbidade decorrente do uso crônico, como miopatia, infecções, hiperglicemia e osteoporose (3). No mesmo estudo de Clark et al., os pacientes com recidiva que voltaram a receber corticosteroides apresentavam novamente boa taxa de resposta (10/13, 77%) (11). É recomendado que o fármaco iniciado seja retirado gradualmente, em uma tentativa de diminuir a incidência de recidiva e atingir uma dose mínima necessária para manter o paciente em remissão.

CICLOFOSFAMIDA

A ciclofosfamida é um agente alquilante que pode ser utilizado no tratamento da APASV isoladamente ou em associação ao corticosteroide nos casos em que a resposta a ele não for adequada (1). O uso desse

medicamento isoladamente tem taxas de resposta descritas na literatura entre 7%-20%, enquanto seu uso combinado com corticosteroides pode atingir 40%-60%, sendo esta a forma recomendada atualmente (2). O tempo médio para resposta é de 11-12 semanas. Atingida a resposta adequada, ou seja, recuperação da hemoglobina e normalização dos reticulócitos, o tratamento com corticosteroide deve ser diminuído e o tratamento com ciclofosfamida deve ser reduzido até a sua suspensão após a normalização do hematócrito (3).

A remissão obtida com esquemas contendo ciclofosfamida parece ser maior quando comparada com esquemas utilizando somente corticosteroides ou mesmo ciclosporina (3). Porém, cabe salientar que o uso crônico de agentes alquilantes pode trazer complicações importantes, como neoplasias secundárias e infertilidade, relacionadas à dose cumulativa e ao tempo de tratamento. Em razão desses efeitos adversos graves, não é recomendado o uso de ciclofosfamida por mais de 6 meses.

CICLOSPORINA

Estudos que avaliaram a utilização da ciclosporina no tratamento da APASV mostraram taxas de resposta entre 65%-87% (3). Em um estudo com 150 pacientes, dentre os quais 38 receberam ciclosporina, a taxa de resposta foi de 82%, sendo de 87% nos pacientes com APASV primária e 73% nos com causas secundárias (13).

Em um estudo retrospectivo proveniente de um registro nacional japonês que incluiu 185 pacientes, dos quais 62 apresentavam APASV primária, a taxa de remissão foi de 74% nos que usaram ciclosporina. Os pacientes tratados somente com ciclosporina (n=23) ficaram livres de transfusão em média 82 dias após o início do tratamento (12). Em pacientes que necessitaram de tratamento de manutenção, pareceu haver aumento do tempo livre de recidiva: 103 meses nos pacientes em uso de terapia combinada de ciclosporina com corticosteroides e 33 meses nos pacientes somente em uso de corticosteroides ($p<0,01$) (12). Apesar dessas possíveis vantagens do tratamento com ciclosporina, não foi possível comprovar até o momento uma superioridade desse medicamento em relação aos corticosteroides em termos de sobrevida geral (3).

Quando utilizada, a ciclosporina deve ser mantida por até 3 meses caso ocorra normalização da concentração da hemoglobina. Sua retirada deve ser gradual, a exemplo dos corticosteroides, uma vez que a recidiva da doença é comum quando o fármaco é suspenso abruptamente (3, 12). Cabe ressaltar que a terapia com ciclosporina não é isenta de complicações, e a nefrotoxicidade pode representar uma limitação relevante do tratamento.

8.1 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg;
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg;
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg, solução oral de 100 mg/mL;
- Imunoglobulina humana: frascos-ampola de 0,5; 1,0; 2,5, 3,0; 5,0 e 6,0 g.

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

PREDNISONA: 60 mg/dia, por via oral, em dose única ou dividida em duas ou três administrações. O medicamento deve ter a sua dose diminuída gradativamente depois de alcançada resposta clínica.

CICLOFOSFAMIDA: dose inicial deve ser de 2 a 3 mg/kg/dia, por via oral. Outro esquema proposto é iniciar com 50 mg/dia e aumentar a dose em 50 mg semanalmente ou a cada 2 semanas, até uma dose máxima de 150 mg/dia, de acordo com as contagens de plaquetas e leucócitos. Atingida resposta clínica adequada, a dose deve ser gradualmente reduzida em 3 meses.

CICLOSPORINA: não há consenso na literatura sobre a melhor dose a ser utilizada. Um esquema proposto é o uso de 12 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas administrações diárias (1). Alguns estudos demonstraram que doses menores podem ser adequadas e, por isso, preconiza-se que seja utilizada a dosagem sérica dos níveis de ciclosporina (a serem mantidos entre 100-200 ng/mL), como monitorização da dose ideal a ser utilizada (3).

IMUNOGLOBULINA HUMANA: Pela natureza da evidência disponível para esse medicamento, diversos esquemas terapêuticos já foram descritos, inexistindo um esquema terapêutico padrão. A dose total utilizada nos estudos variou entre 2-3 g/kg, uso intravenoso, em esquemas de 3 a 5 dias, ambos com bons resultados. Não havendo evidências de superioridade da dose maior, recomenda-se o uso de 400 mg/kg/dia, uso intravenoso, por 5 dias (14).

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento varia conforme o medicamento utilizado, idealmente até obter-se a remissão da doença. Pacientes com recidivas frequentes podem necessitar de tratamento continuado para manter a remissão. Preconiza-se que o tratamento com imunoglobulina não ultrapasse 5 dias, que a ciclofosfamida não ultrapasse 6 meses e que a ciclosporina deva ser mantida por até 3 meses após a normalização da concentração da hemoglobina.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Recuperação da anemia com aumento do número de reticulócitos e redução dos sintomas clínicos de anemia;
- Redução da necessidade de transfusões.

9 MONITORIZAÇÃO

PREDNISONA: devem ser dosados glicemia de jejum, potássio, colesterol total, triglicerídeos e aferida a pressão arterial antes do início do tratamento. Durante o uso do corticosteroide, o paciente deve ser reavaliado clinicamente no mínimo a cada 3 meses e laboratorialmente no mínimo a cada ano. As alterações devem ser acompanhadas pelo médico assistente e o tratamento indicado de acordo com a alteração. Esse medicamento deve ser usado pelo menor tempo possível, desde que haja resposta clínica adequada.

CICLOFOSFAMIDA: devem ser realizados hemograma e dosagem de plaquetas semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses. Também deve ser realizado controle da função hepática (alanina- aminotransferase - ALT/TGP, aspartato-aminotransferase - AST/TGO, gamaglutamiltransferase e bilirrubinas), na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e depois trimestralmente. Em caso de toxicidade medular, caracterizada por leucócitos inferior a 1000/mm³ ou plaquetas inferior a 50.000/mm³, ou toxicidade hepática caracterizada por TGO ou TGP em um valor 5 vezes maior que o limite superior de referência do método, o medicamento deve ser interrompido e reiniciado com dose mais baixa após a normalização dos parâmetros laboratoriais.

CICLOSPORINA: deve ser realizada monitorização dos níveis séricos do fármaco (a serem mantidos entre 100-200 ng/mL), da pressão arterial sistêmica e da função renal (creatinina sérica) antes do início do tratamento, a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. A ciclosporina está contraindicada em pacientes com creatinina basal superior a 3,0 mg/dL. Nos casos em que houver aumento da creatinina durante o tratamento, deve ser realizado ajuste de dose a seguir:

- Creatinina entre 1,5 e 2 mg/dL ou aumento em 50% da creatinina basal - reduzir dose em 50%;
- Creatinina entre 2 e 3 mg/dL - interromper por 48 horas, e reiniciar conforme nível sérico.

Se houver desenvolvimento de hipertensão, deve ser realizada redução de 25%-50% da dose de ciclosporina; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser suspenso.

IMUNOGLOBULINA HUMANA: pacientes em uso desse medicamento podem apresentar reações adversas relacionadas à infusão (febre, náusea, vômito), que deve ser suspensa se houver qualquer um desses sintomas. Requer uso cuidadoso em pacientes com condições que possam levar à perda de função renal (idosos, doença renal prévia, diabetes melito, sepse), por existirem relatos de casos de indução de insuficiência renal aguda com o seu uso. Outra complicação descrita é anemia hemolítica. Para a monitorização desses efeitos adversos, devem ser realizados exames laboratoriais (nível sérico de creatinina, hemograma) e avaliação clínica de efeitos adversos relacionados à infusão e ao débito urinário. Em caso de perda de função renal (creatinina acima de 50% ou mais em relação ao pré-tratamento ou acima de 2mg/dL em adultos) ou redução de débito urinário, a administração do fármaco deve ser interrompida.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexiste uma recomendação formal de tempo para o acompanhamento pós-tratamento dos pacientes com APASV. Como a recidiva é bastante comum com os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis e os níveis de evidência na literatura não são ideais, visto tratar-se de uma doença rara, sugere-se que os pacientes sejam acompanhados em serviço especializado de Hematologia e Hemoterapia por pelo menos 5 anos.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes sob suspeita de terem adquirido APASV devem ser encaminhados a serviços especializados em Hematologia para um adequado diagnóstico e inclusão no Protocolo.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses dos medicamentos prescritos e dispensados, da adequação do uso 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 TERMO DE RESPONSABILIDADE E ESCLARECIMENTO - TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schier SL. Acquired pure red cell aplasia [Internet]. UpToDate; 2009 [acesso em 25/05/2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~ZbPxAEEkDJzkXZ&selectTitle=1~150>
2. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(2):249-59.
3. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol.* 2008;142(4):505-14.
4. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Nakao S, Urabe A, Dan K, et al. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group. *Haematologica.* 2008;93(1):27-33.
5. Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. *Br J Haematol.* 2006;135(3):405-7.
6. Koduri PR, Kumapley R, Valladares J, Teter C. Chronic pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: use of intravenous immunoglobulin--a report of eight patients. *Am J Hematol.* 1999;61(1):16-20.
7. Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med.* 1989;321(8):519-23.
8. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, Berry JM, Antunez-de-Mayolo J, Astrow A, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):926-33.
9. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, Stead RB, Duliege AM, Froissart M, et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1848-55.
10. Takeda Pharmaceutical Company Limited. Takeda announces withdrawal of marketing authorization application for peginesatide injection in Europe [Internet]. Takeda Pharmaceutical Company Limited; 2013 [acesso em 9/09/14]. Disponível em: https://www.takeda.com/news/2013/20130701_5854.html
11. Clark DA, Dessypris EN, Krantz SB. Studies on pure red cell aplasia. XI. Results of immunosuppressive treatment of 37 patients. *Blood.* 1984;63(2):277-86.
12. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, et al. Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica.* 2007;92(8):1021-8.
13. Mamiya S, Itoh T, Miura AB. Acquired pure red cell aplasia in Japan. *Eur J Haematol.* 1997;59(4):199-205.
14. Jordan J. Treatment and prevention of parvovirus B19 infection [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 09/09/14]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-parvovirus-b19-infection>.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

PREDNISONA, CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA E IMUNOGLOBULINA HUMANA.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) ciclofosfamida, ciclosporina e imunoglobulina humana, indicado(s) para o tratamento da aplasia pura adquirida da série vermelha.

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

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

- recuperação da anemia, com aumento do número de reticulócitos;
- redução dos sintomas clínicos de anemia;
- redução da necessidade de transfusões.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina e imunoglobulina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- a ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação, devido ao risco de má formação do feto;
- **efeitos adversos mais comuns do uso prolongado da prednisona:** insônia, nervosismo, dor de cabeça, náusea, vômitos, úlcera péptica (gástrica ou duodenal), aumento do apetite, hiperglicemia (diabete mérito), pressão alta, miopatia (fraqueza muscular), infecções, retenção de líquidos, parada da menstruação e osteoporose.
- **efeitos adversos mais comuns da ciclofosfamida:** náusea, vômitos, perda de cabelo, risco aumentado de infecções, anemia, toxicidade para medula óssea, infecções na bexiga, risco de sangramento (redução do número de plaquetas);
- **efeitos adversos mais comuns da ciclosporina:** problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicérides, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada a temperatura e aumento das mamas;
- **efeitos adversos mais comuns da imunoglobulina:** dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção que incluem dor, coceira e vermelhidão. Problemas renais também já foram relatados (aumento de creatinina e ureia no sangue, seguido de oligúria e anúria, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica).
 - são medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula;
 - 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, inclusive se desistir de usar o medicamento.

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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

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

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

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Luciana Costa Xavier (DAF)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Ricardo de March Ronsoni (DAF)
Tacila Pires Mega (DGITS)

COLABORADORES

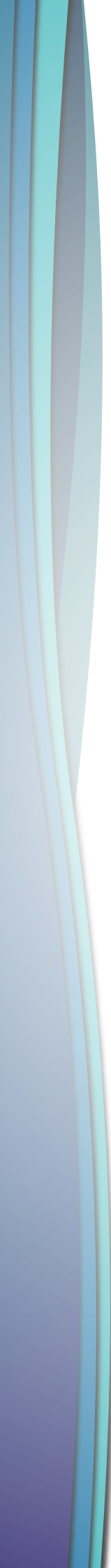
Letícia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Tacila Pires Mega
Edison Vieira de Melo Junior
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

Carolina da Fonte Pithan
Marcelo Capra
Rafael Selbach Scheffel
Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber
Maria Angélica Pires Ferreira
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral





Artrite reativa

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1150, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2015.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reativa

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a artrite reativa no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Terapêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reativa.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da artrite reativa, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da artrite reativa.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 207/SAS/MS, de 28 de abril de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 79, de 28 de abril de 2010, seção 1, páginas 213-214.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

ARTRITE REATIVA – DOENÇA E REITER

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, EMBASE e livros-texto de Medicina.

Na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 05/01/2010), utilizando-se os termos “*Reactive Arthritis*”[Mesh] AND “*Diagnosis*”[Mesh] restringindo-se para artigos na língua inglesa e em humanos, utilizando-se os filtros “*Practice Guideline*”, “*Review*”, “*Guideline*”, obtiveram-se 99 artigos. Usando-se os termos “*Reactive Arthritis*”[Mesh] AND “*Therapeutics*”[Mesh], restringindo-se para artigos na língua inglesa e em humanos, utilizando-se os filtros “*Clinical Trial*”, “*Meta-Analysis*”, “*Practice Guideline*”, “*Randomized Controlled Trial*”, “*Review*”, “*Guideline*” e “*Controlled Clinical Trial*”, obtiveram-se 49 artigos.

Em busca na base de dados EMBASE foi realizada (acesso em 05/01/2010), utilizando-se os termos ‘*reactive arthritis/exp* AND ‘*diagnosis/exp* restringindo-se para artigos na língua inglesa e em humanos, utilizando-se os filtros ‘*review/it*, foram obtidos 114 artigos. Usando-se os termos ‘*reactive arthritis/exp* AND ‘*therapy/exp*, restringindo-se para artigos na língua inglesa e em humanos, utilizando-se os filtros [cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim, obtiveram-se 30 artigos.

Estudos identificados como revisões, consensos ou estudos clínicos sobre o tema foram selecionados para a leitura na íntegra e utilizados para a elaboração deste Protocolo.

A busca em livros-textos baseou-se no livro UpToDate, versão 17.2, disponível no site www.uptodateonline.com, consultado no dia 25/11/2009.

A fim da atualização do presente Protocolo, em 5/09/2014 foi realizada nova busca na literatura. Como fontes de busca, foram consultadas as bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Biblioteca Cochrane, além da publicação eletrônica UpToDate e livros-textos de medicina.

Na base MEDLINE/PubMed foi utilizada a seguinte estratégia: “Arthritis, Reactive”[Mesh] filters: clinical trial, controlled clinical trial, randomized controlled trial, systematic review, review, meta-analysis, guideline, practice guideline, from 2010/01/01, humans, English, Portuguese, Spanish”. Essa busca localizou 38 estudos, dos quais 10 foram selecionados para leitura e cinco foram incluídos no presente Protocolo.

Na base Embase, utilizando-se a estratégia “‘reactive arthritis/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial] /lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd”, foram localizados 18 estudos, sendo quatro selecionados.

Busca na biblioteca Cochrane com o termo “reactive arthritis” (title, abstract, keywords) localizou duas revisões sistemáticas da Cochrane. Nenhum dos estudos foi selecionado. Foi ainda consultada a última versão do artigo sobre o tema na base UpToDate® versão 19.3. Foram excluídos estudos avaliando desfechos não clínicos e incluindo outros tipos de doenças reumáticas. A atualização da busca resultou na inclusão de nove estudos.

Ao todo, incluem-se 25 referências neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A AR, anteriormente denominada doença de Reiter, pertence ao grupo das espondiloartropatias soronegativas, as quais são doenças reumáticas crônicas que afetam articulações periféricas e da coluna, com características clínicas, radiológicas e genéticas semelhantes. As espondiloartropatias incluem, além da AR, a espondiliteancilósante, a artrite psoriásica, a espondiloartropatia associada à doença inflamatória intestinal e a espondiloartropatia indiferenciada(1,2).

O termo artrite reativa refere-se a uma artrite que se desenvolve logo após ou durante uma infecção bacteriana, geralmente genitourinária ou gastrointestinal, desencadeada por patógenos que não se consegue isolar nas articulações acometidas. É, pois, uma artrite asséptica que ocorre subsequentemente a uma infecção extra-articular(3,4). A AR é composta da tríade clínica de artrite, uretrite e conjuntivite pós-infecciosas. O acometimento extra-articular pode também cursar com vulvite, balanite, lesões mucocutâneas, dactilites e entesites diversas(5-10).

Há uma forte associação das espondiloartropatias com o antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27), que está presente em cerca de 60% dos pacientes com AR(3-8,11-13). O antígeno bacteriano desencadeia a reação imunológica responsável pela presença da artrite, que se perpetua mesmo após a cura da infecção. A positividade do HLA-B27 é um marcador de risco para artrite, e também de risco para acometimento do esqueleto axial e de maior agressividade da doença(3,5,11).

A AR é uma entidade nosológica cujo conceito ainda está em evolução, não havendo critérios diagnósticos ou de classificação definitivos e validados. Um consenso de especialistas reunidos em Berlim em 1999 sugeriu que a identificação de alguns fatores pode ser de utilidade no diagnóstico de AR(9):

- Patógenos causadores:
- clássicos: *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia sp.*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.* e *Campilobacter sp.*;
- prováveis: *Clostridium difficile* e *Chlamydia pneumoniae*.
- Intervalo entre a infecção sintomática e início da artrite: de alguns dias a 4 semanas;
- Padrão da artrite típico: mono ou oligoartrite assimétrica, predominantemente de membros inferiores.

De acordo com a duração da doença, a AR foi classificada como aguda, quando com duração inferior a 6 meses, ou crônica, quando com duração igual ou superior a 6 meses(9).

A AR é uma doença pouco frequente e, entre as espondiloartropatias, constitui a minoria dos casos. A sua incidência é provavelmente subestimada, já que casos leves podem não ser diagnosticados. A AR é uma condição que ocorre em todo o mundo, afetando predominantemente adultos jovens entre 20 e 40 anos. Acomete mais homens do que mulheres, numa taxa de 3:1 quando a infecção inicial é genitourinária(5,11). Já a AR pós-entérica atinge igualmente ambos os sexos(11).

De acordo com dados de estudos populacionais, em países como Finlândia, Noruega, Suécia, EUA e República Tcheca, a incidência anual de AR é de 0,6-27 casos por 100.000 pessoas(2). Estima-se que em torno de 1% das uretrites não gonocócicas e de 3% das enterites bacterianas ocorra desenvolvimento posterior de AR. Em surtos de diarreias bacterianas, a incidência de artrite é de 0-4%.

Há poucos estudos avaliando a epidemiologia da AR no Brasil(14). Em uma série hospitalar, verificou-se aumento da prevalência da AR na população de pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) a partir de 1985(12). Nesses pacientes, a AR tem quadro clínico mais agressivo e mais resistente aos tratamentos usuais(5,12).

O prognóstico na maioria dos casos é bom, com a maioria recuperando-se gradualmente em poucos meses. Entretanto, 66% dos pacientes permanecem com desconforto articular, dor lombar baixa e sintomas de entesopatia depois da crise inicial, e cerca de 15%-30% desenvolvem doença inflamatória articular crônica(6,7,11,15).

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)

- M02.3 Doença de Reiter

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A síndrome clínica caracterizada por artrite, uretrite, conjuntivite e lesões mucocutâneas, comumente conhecida como AR ou doença de Reiter, é multissistêmica desencadeada por uma resposta imune do hospedeiro após exposição a um antígeno(5). A tríade clássica - artrite, uretrite e conjuntivite - ocorre apenas em um terço dos casos, e o quadro clínico acompanhado de sinais mucocutâneos é pouco frequente.

Os pacientes são geralmente adultos jovens (entre 20-40 anos) com história de infecção nas últimas 4 semanas (5). A doença pode se manifestar de forma localizada e leve ou de forma grave e multissistêmica, acompanhada de febre, mal-estar e perda de peso. O acometimento articular varia desde uma monoartrite transitória até poliartrite com acometimento axial. A manifestação clínica mais comum (95%) é a presença de uma oligoartrite aguda e assimétrica de membros inferiores, principalmente em joelhos, calcanhares e articulações metatarsofalangeanas. As sinovites, tendinites e entesites das pequenas articulações apresentam-se com os sintomas dolorosos e os dedos característicos da artrite reativa (“dedos em salsicha”). No entanto, 50% dos pacientes podem apresentar acometimento dos membros superiores(11). Dores nas costas e nas nádegas ocorrem devido ao acometimento das articulações sacroilíacas. Também pode haver apresentação reativa à infecção com entesite ou bursite isoladas, sem presença de artrite.

Em 30% dos casos pode haver conjuntivite, que geralmente precede a artrite em poucos dias e tende a ser leve e bilateral. Queixa de olhos vermelhos e secreção ou de crostas nas pálpebras ocorrem em alguns casos. A secreção é estéril, e o quadro regride em até 4 semanas. Complicações como episclerite, ceratite, uveíte (irite) e úlcera de córnea são muito raras, mas exigem identificação e tratamento especializado urgente, pois podem evoluir para cegueira(5,11).

A AR que ocorre após doença sexualmente transmitida está associada à uretrite ou à cervicite, que podem ser assintomáticas, mas normalmente se manifestam com disúria ou secreção uretral ou vaginal(5). O acometimento entérico pode ser leve e passar despercebido(5). Há relatos de AR após imunoterapia para câncer de bexiga com bacilo de Calmette-Guérin em instilação intravesical. Nos casos relatados, a artrite teve evolução benigna, com remissão dentro de 2 meses na maioria dos casos(16).

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Em pacientes com monoartrite ou oligoartrite, a importância da avaliação laboratorial reside na análise do líquido sinovial para diagnóstico diferencial com artrite séptica, artrite por cristais e artrite traumática. Na AR, o líquido sinovial apresenta predomínio de leucócitos polimorfonucleares na fase aguda e de linfócitos na fase crônica. As imagens radiológicas são inespecíficas, servindo apenas para afastar outros diagnósticos.

A testagem do HLA-B27 isoladamente tem pouco valor diagnóstico, não sendo indicada na rotina de atendimento desses pacientes. Os demais exames laboratoriais são de pouca utilidade para o diagnóstico, pois são inespecíficos e pouco sensíveis. Os marcadores inflamatórios, como velocidade de sedimentação globular (VSG) e proteína C reativa (PCR), geralmente encontram-se aumentados e podem ser utilizados como marcadores laboratoriais de atividade da doença. A investigação etiológica pode ter algum interesse epidemiológico, entretanto coproculturas geralmente são negativas quando ocorre a fase de artrite(11).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem quadro clínico de monoartrite ou oligoartrite assimétrica predominantemente de membros inferiores, com história comprovada ou sugestiva de infecção genitourinária ou gastrointestinal nas 4 semanas anteriores ao aparecimento dos sinais articulares.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que tenham intolerância ou hipersensibilidade a sulfassalazina, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou glicocorticoides.

7 TRATAMENTO

O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) é o tratamento inicial dos pacientes com AR(4,17). Glicocorticoide intra-articular e a sulfassalazina são usados quando os AINE não controlam os sintomas satisfatoriamente. Exercícios físicos e fisioterapia podem fazer parte do tratamento. Os antibióticos podem ser úteis para as uretrites em atividade.

Os AINE são a primeira linha de tratamento para a fase aguda de dor e inflamação da artrite. São usados nas suas doses máximas e de forma contínua por pelo menos 2 semanas, sendo geralmente bastante eficazes no controle dos sintomas(5,11,13). Apesar da melhora dos sintomas, não existem evidências de que os AINE alterem o curso da doença(8,13). As medidas de mobilidade da coluna e os reagentes de fase aguda (VSG e PCR) não mostram modificação significativa com o uso de AINE(13).

O uso de glicocorticoide intra-articular pode ajudar de forma segura e eficaz o tratamento de uma lesão única e com sintomas incapacitantes, nos casos em que o AINE não controlou os sintomas satisfatoriamente. As injeções locais de glicocorticoide também são efetivas no controle dos sintomas nas entesites. Raramente o glicocorticoide sistêmico é indicado, sendo empregado apenas nos raros casos de doença grave, prolongada ou sistêmica em que ocorre resistência aos AINE (5,8,11,17). Nesses casos, o glicocorticoide pode ser administrado pelo período de 1 a 12 semanas 5,11).

O uso de antibióticos por curto ou longo período no tratamento da AR é foco de muitos estudos. Entretanto, depois que a artrite se manifesta, os antibióticos não parecem modificar o curso da doença(1,5,11,18). Os resultados de ensaios clínicos avaliando antibioticoterapia em AR associada a infecção por *Chlamydia sp.* são conflitantes. Revisão sistemática com meta-análise avaliou a eficácia e a segurança de antibioticoterapia no tratamento de AR. Dez estudos controlados que avaliaram desfechos clínicos foram incluídos. Houve significativa heterogeneidade entre os dados, e a estimativa da magnitude de efeito foi reduzida ao se censurarem estudos não cegos. Concluiu-se pela falta de evidência forte de benefício de antibióticos em relação à indução de remissão clínica, independentemente do agente desencadeante (*Chlamydia sp. versus* outros micro-organismos). Além disso, foi observada elevada incidência de efeitos adversos gastrointestinais com o tratamento antimicrobiano(19-21).

O uso de antibióticos para as infecções gastrointestinais ativas segue os padrões da prática das doenças infecciosas nos locais em que acontecem. Em geral, não são indicados para as infecções entéricas não complicadas(5). Para as infecções genitourinárias por *Chlamydia sp.*, o tratamento antimicrobiano adequado, com macrolídeo ou uma tetraciclina, deve ser prontamente indicado para o paciente e para o seu parceiro sexual. Teoricamente, isso diminuiria o desenvolvimento da AR; entretanto, por razões éticas, estudos placebo-controlados nunca foram realizados(1,5,8).

Os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) estão indicados quando não há controle satisfatório dos sintomas com AINE e glicocorticoide intra-articular ou se a doença se torna crônica, recorrente ou mais erosiva e agressiva(5,8,17).

Os MMCD foram desenvolvidos primariamente para o tratamento da artrite reumatoide, e seu emprego foi posteriormente extrapolado para as espondiloartropatias soronegativas. Entre os MMCD, a sulfassalazina é a mais estudada, sendo bem tolerada, segura e eficaz para a doença articular periférica em doses de até 2.000 mg/dia(1,5,22).

Além da ação antibacteriana, a sulfassalazina diminui os níveis de imunoglobulina (Ig) sérica, principalmente a IgA, e reduz a VSG. Em ensaio clínico randomizado multicêntrico (19 centros) que incluiu 134 pacientes com AR que haviam apresentado falha ao tratamento inicial com AINE, os quais foram tratados por 9 meses (com placebo ou sulfassalazina 2.000 mg/dia), foi demonstrada a superioridade do medicamento em termos de tempo para resolução dos sintomas e controle satisfatório dos sintomas ao final do tratamento (62,3 *versus* 47,7% para sulfassalazina e placebo, respectivamente; $p=0,02$) (23). Outros estudos menores mostraram benefícios na redução da duração dos sintomas, na rigidez matinal, no bem-estar geral e nos resultados dos exames laboratoriais com o uso da sulfassalazina(13,22).

Na dose de 2.000 mg/dia, os efeitos adversos documentados foram de desconforto gastrointestinal leve(17,23,24). Pela possibilidade de hipersensibilidade cruzada a salicilatos e sulfonamidas, o uso de sulfassalazina está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a esses medicamentos.

Há relatos de benefício com agentes antifator de necrose tumoral no tratamento de AR. Uma vez que não há estudos controlados avaliando a eficácia e segurança desses agentes, seu uso não está recomendado(2,25).

7.1. FÁRMACOS

Ibuprofeno: comprimidos de 600 mg.

Fosfato dissódico de dexametasona: solução injetável 4 mg/ml.

Prednisona: comprimidos de 5mg e 20 mg.

Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.

7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Ibuprofeno 600 mg: Um comprimido via oral, três a quatro vezes ao dia.

Sulfassalazina 500 mg: Um a dois comprimidos via oral, duas vezes ao dia, por 3 a 6 meses ou até a remissão da doença articular inflamatória.

Prednisona 5 mg: Um a quatro comprimidos via oral, uma vez ao dia.

Prednisona 20 mg: Meio a um comprimido via oral, uma vez ao dia.

Fosfato dissódico de dexametasona: 0,1 a 1 ampola intra-articular, a cada 4 semanas.

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido ou interrompido (em casos de remissão, caracterizada pela ausência de sinais e sintomas) baseado na avaliação do médico sobre os sintomas e sinais do paciente.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Melhora dos sintomas de dor e dos sinais de inflamação articular e melhora da qualidade de vida. Os reconhecimento e tratamento precoces da AR podem reduzir a morbidade e a progressiva incapacidade nos pacientes acometidos – uma população jovem e produtiva(4).

8 MONITORIZAÇÃO

No seguimento dos pacientes é importante avaliar a evolução da doença por meio da avaliação clínica, que inclui sinais de edema articular, presença e tempo de duração de rigidez matinal, dor noturna, número de articulações acometidas, mobilidade da coluna e limitação funcional. A presença de entesites, dactilites, conjuntivites e uretrites deve ser também avaliada, bem como o estado geral do paciente.

Exames laboratoriais, como hemograma, exame sumário de urina (urina tipo 1) e VSG devem ser monitorados nas consultas de acompanhamento. Nos casos de AR aguda, as consultas devem inicialmente ter intervalo menor que 1 mês, sendo progressivamente espaçadas ao longo do tratamento. Nos casos de AR crônica, as consultas devem ter intervalo de 3-6 meses.

Em pacientes em uso de AINE devem ser avaliados níveis pressóricos arteriais, sinais de perda de função renal (edema e ganho de peso) e sintomas dispépticos. Se houver suspeita de perda de função renal, dosagens de creatinina e ureia séricas devem ser solicitadas. Nos casos de perda de função renal associada a AINE, o medicamento deve ser suspenso.

Pacientes em uso de glicocorticoide intra-articular devem ser avaliados para complicações locais e sistêmicas. As primeiras são infrequentes, podendo ocorrer em decorrência da injeção do glicocorticoide em tendões, podendo levar a ruptura, e nervos, podendo levar a necrose. É importante que em todas as consultas sejam avaliados sinais clínicos de excesso de glicocorticoides, como fragilidade capilar, presença de giba, estrias violáceas, fácies de lua cheia, fraqueza muscular proximal e hipertensão arterial. O excesso de glicocorticoides pode levar a osteoporose, miopatia, hipertensão arterial, diabetes mellito e catarata.

Pacientes que durante o tratamento com sulfassalazina apresentarem leucopenia (abaixo de 3.000 leucócitos/mm³), contagem de polimorfonucleares abaixo de 1.500/mm³, plaquetas abaixo de 100.000/mm³, diminuição aguda ou progressiva da hemoglobina ou do hematócrito ou desenvolverem proteinúria devem suspender tratamento com esse fármaco(22). Após recuperação das contagens sanguíneas, pacientes com citopenias leves (leucócitos abaixo de 3.000/mm³ mas acima de 1.500/mm³, polimorfonucleares abaixo de 1.500/mm³ mas acima de 500/mm³ e plaquetas abaixo de 100.000/mm³ mas acima de 50.000/mm³) podem reiniciar o medicamento em dose menor, e manter observação frequente, com realização de hemograma e plaquetas. Nos casos de citopenias graves (leucócitos abaixo de 1.500/mm³, polimorfonucleares abaixo de 500/mm³ e plaquetas abaixo de 50.000/mm³), a reintrodução de sulfassalazina está contraindicada.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes com remissão da doença, sem sequelas, não necessitam de acompanhamento regular específico. Pacientes com complicações em decorrência da doença ou do tratamento devem ter acompanhamento mantido e orientado para o problema apresentado, conforme a avaliação da equipe médica assistente.

10 REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatório informar ao paciente ou ao seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais ao uso de medicamento preconizado neste Protocolo.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anandarajah A, Ritchlin CT. Treatment update on spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(3):247-56.
2. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(3):347-57.
3. Inman RD. The spondyloarthropathies. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Textbook of Medicine.* 22nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1654-60.
4. Chudomirova K, Abadjieva Ts, Yankova R. Clinical tetrad of arthritis, urethritis, conjunctivitis, and mucocutaneous lesions (HLA-B27-associated spondyloarthritis, Reiter syndrome): report of a case. *Dermatol Online J.* 2008;14(12):4.

5. Hamdulay SS, Glynne SJ, Keat A. When is arthritis reactive? *Postgrad Med J.* 2006;82(969):446-53.
6. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(7):655-8.
7. Arora S, Arora G. Reiter's disease in a six-year-old girl. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71(4):285-6.
8. Yu DT. Reactive arthritis [Internet]. UpToDate; 2009 [acesso em 05/01/2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/reactive-arthritis>
9. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol.* 2000;27(9):2185-92.
10. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):546-9. Epub 2014 Jan 10.
11. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(4):251-9.
12. Verztman JF, Leite NH, Goldfarb M, Guimarães S, Nava JJ, Manhães LM. Manifestações reumatológicas da AIDS estudo de 72 casos. *Revista Médica.* 36(4)H.S.E/R.J./M.S./DATASUS/2009.
13. Maksymowych WP, Breban M, Braun J. Ankylosing spondylitis and current disease-controlling agents: do they work? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(4):619-30.
14. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci.* 2011;341(4):287-8.
15. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Möttönen T, Hakola M, Korpela M, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):880-4.
16. Bernini L, Manzini CU, Giuggioli D, Sebastiani M, Ferri C. Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer: our clinical experience and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1150-9. Epub 2013 Jun 29.
17. Mease PJ. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for spondyloarthropathies: advances in treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(3):205-12.
18. Putschky N, Pott HG, Kuipers JG, Zeidler H, Hammer M, Wollenhaupt J. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of *Chlamydia trachomatis*-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1521-4.
19. Barber CE, Kim J, Inman RD, Esdaile J, James MT. A systematic review and meta-analysis of antibiotic treatment for reactive arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2012;64 Suppl 10:172. Disponível em:<http://www.blackwellpublishing.com/acrmeeting/abstract.asp?MeetingID=789&id=100901>.
20. Kuuliala A, Julkunen H, Paimela L, Peltomaa R, Kautiainen H, Repo H, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of three-month treatment with the combination of ofloxacin and roxithromycin in recent-onset reactive arthritis. *Rheumatol Int.* 2013;33(11):2723-9. Epub 2013 Jun 20.
21. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, Sneed KB, Ricca LR, Vasey FB, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic *Chlamydia*-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1298-307.

22. 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.
23. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR Jr, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39(12):2021-7.
24. Olivieri I, Palazzi C, Peruz G, Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drugs Aging.* 2005;22(10):809-22.
25. Morris D, Inman RD. Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(5):390-4.

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Luciana Costa Xavier (DAF)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Roberto Eduardo Schneiders (DAF)
Tacila Pires Mega (DGITS)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Edison Vieira de Melo Junior
Tacila Pires Mega
Ana Carolina de Freitas Lopes
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR

(ordem de publicação)

Beatriz Antunes de Mattos
José Miguel Dora
Luiz Roberto de Fraga Bruschi
Maria Angélica Pires Ferreira
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



Carcinoma de mama

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 19 DE 3 DE JULHO DE 2018.

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o carcinoma de mama no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a Portaria 346/SAS/MS, de 23 de junho de 2008, que exclui, altera, mantém e inclui procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS;

Considerando o Registro de Deliberação no 301/2017 e o Relatório de Recomendação nº 319 – Dezembro de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), aprovados pela Portaria no 57/SCTIE/MS, de 04 de dezembro de 2017, republicada em 19 de janeiro de 2018; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovadas as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Carcinoma de Mama.

Parágrafo único. As Diretrizes objeto deste artigo, que contêm o conceito geral do carcinoma de mama, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponíveis no sítio <http://portalsms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do carcinoma de mama.

Art. 3º Os gestores Estaduais, Distrital e Municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Ficam mantidos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS os procedimentos 03.04.04.019-3 - Hormonioterapia do carcinoma de mama em estágio III (Prévia), 03.04.02.041-9 Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha e 03.04.02.042-7 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha.

Art. 5º Ficam incluídos os seguintes procedimentos no Grupo 03–Procedimentos Clínicos Subgrupo 04-Tratamento em Oncologia da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS:

PROCEDIMENTO:	03.04.02.043-5 - POLIQUIMIOTERAPIA COM DUPLO ANTI-HER-2 DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO – 1ª LINHA
Descrição:	Poliquimioterapia paliativa com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo metastático para víscera (exceto cérebro) com exame imuno-histoquímico de 2 ou 3 cruces confirmado por exame molecular. Excludente com os procedimentos 03.04.02.013-3 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 1ª linha, 03.04.02.034-6 - Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado - 1ª linha, 03.04.02.042-7 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha, 03.04.02.041-9 - Poliquimioterapia do Carcinoma de mama HER-2 positivo 1ª linha e 03.04.02.044-3 - Quimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha. Total quatro a seis ciclos de 3/3 semanas (máximo de cinco competências mensais).
Origem:	
Complexidade:	AC - Alta Complexidade
Modalidade:	01 - Ambulatorial
Instrumento de Registro:	06 - APAC (Proc. Principal)
Tipo de Financiamento:	06 - Média e Alta Complexidade (MAC)
Valor Ambulatorial SA:	1.700,00
Valor Ambulatorial Total:	1.700,00
Valor Hospitalar SP:	0,00
Valor Hospitalar SH:	0,00
Valor Hospitalar Total:	0,00
Atributo Complementar:	009 - Exige CNS, 014 - Admite APAC de Continuidade, 022 - Exige registro na APAC de dados complementares.
Sexo:	Ambos
Idade Mínima:	19 anos
Idade Máxima:	130 anos
Quantidade Máxima:	1
CBO:	225121
CID:	C50.0, C50.1, C502, C503, C504, C505, C506.
Habilitação:	1706 - UNACON, 1707 - UNACON com serviço de radioterapia, 1708 - UNACON com serviço de hematologia, 1709 - UNACON com serviço de oncologia pediátrica, 1712 - CACON, 1713 - CACON com serviço de oncologia pediátrica, 1716 - Serviço de Oncologia Clínica de Complexo Hospitalar.
Serviço / Classificação:	132 - Serviço de Oncologia - 003 - Oncologia Clínica
Renases:	118 - Tratamento Oncológico: Quimioterapia Paliativa em Adultos

PROCEDIMENTO:	03.04.02.044-3 - QUIMIOTERAPIA COM DUPLO ANTI-HER-2 DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO – 1ª LINHA
Descrição:	Quimioterapia com duplo anti-HER-2 que se segue à poliquimioterapia paliativa com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo metastático para víscera (exceto cérebro) com exame imuno-histoquímico de 2 ou 3 cruces confirmado por exame molecular. Excludente com os procedimentos 03.04.02.013-3 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 1ª linha, 03.04.02.034-6 - Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado - 1ª linha, 03.04.02.042-7 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha, 03.04.02.041-9 - Poliquimioterapia do Carcinoma de mama HER-2 positivo 1ª linha e 03.04.02.043-5 - Poliquimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha.
Origem:	
Complexidade:	AC - Alta Complexidade
Modalidade:	01 - Ambulatorial

PROCEDIMENTO:	03.04.02.044-3 - QUIMIOTERAPIA COM DUPLO ANTI-HER-2 DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO – 1ª LINHA
Instrumento de Registro:	06 - APAC (Proc. Principal)
Tipo de Financiamento:	06 - Média e Alta Complexidade (MAC)
Valor Ambulatorial SA:	34,10
Valor Ambulatorial Total:	34,10
Valor Hospitalar SP:	0,00
Valor Hospitalar SH:	0,00
Valor Hospitalar Total:	0,00
Atributo Complementar:	009 - Exige CNS, 014 - Admite APAC de Continuidade, 022 - Exige registro na APAC de dados complementares.
Sexo:	Ambos
Idade Mínima:	19 anos
Idade Máxima:	130 anos
Quantidade Máxima:	1
CBO:	225121
CID:	C50.0, C50.1, C502, C503, C504, C505, C506.
Habilitação:	1706 - UNACON, 1707 - UNACON com serviço de radioterapia, 1708 - UNACON com serviço de hematologia, 1709 - UNACON com serviço de oncologia pediátrica, 1712 - CACON, 1713 - CACON com serviço de oncologia pediátrica, 1716 - Serviço de Oncologia Clínica de Complexo Hospitalar.
Serviço / Classificação:	132 - Serviço de Oncologia - 003 - Oncologia Clínica
Renases:	118 - Tratamento Oncológico: Quimioterapia Paliativa em Adultos

§ 1º A aquisição e fornecimento do trastuzumabe e pertuzumabe às Secretarias Estaduais e Distrital de Saúde ocorrerão de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, por meio do DAF/SCTIE, sendo que:

I O fornecimento do trastuzumabe e pertuzumabe aos hospitais habilitados será feito por essas Secretarias, a partir da distribuição realizada pelo DAF/SCTIE; e

II O quantitativo a ser distribuído pelo DAF/SCTIE será definido a partir das informações sobre o número de doentes em tratamento e a respectiva demanda de consumo, sistematizadas pelas Secretarias Estaduais e Distrital de Saúde, de forma articulada com os hospitais habilitados em oncologia no SUS.

§ 2º A utilização dos procedimentos de quimioterapia do carcinoma de mama dar-se-á conforme os esquemas terapêuticos estabelecidos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde vigentes.

§ 3º A autorização da APAC para os procedimentos terá validade de até 3 (três) competências mensais, sendo uma Inicial e duas de Continuidade. Terá valor zerado a APAC de continuidade correspondente ao mês em que não se aplicou quimioterapia.

§ 4º Dependendo do esquema quimioterápico adotado e da evolução do caso, poderá ocorrer a continuidade, a suspensão ou a substituição da quimioterapia inicialmente programada.

§ 5º Para a primeira autorização de quimioterapia com trastuzumabe associado ou não ao pertuzumabe, nos casos em que o exame imuno-histoquímico tiver resultado de duas cruzes será necessária a demonstração de confirmação da superexpressão HER-2 em exame por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois).

§ 6º Nos casos em que o exame imuno-histoquímico tiver resultado de três cruzes, será necessária a demonstração, em um prazo de até 3 meses do início de quimioterapia com trastuzumabe associado ou não pertuzumabe, de confirmação da superexpressão HER-2 por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois), para autorização da continuidade dessa quimioterapia.

§ 7º Cópias dos resultados dos exames do HER-2 por imuno-histoquímica e de confirmação por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois) deverão ser apresentadas e anexadas ao Laudo para Solicitação/Autorização de Procedimento Ambulatorial para a liberação da primeira APAC Inicial de quimioterapia com trastuzumabe associado ou não ao pertuzumabe, nos casos em que a expressão HER-2 for de duas cruzes ao exame imuno-histoquímico, e por ocasião da liberação da segunda APAC Inicial, nos casos onde a expressão HER-2 tiver resultado de três cruzes.

Art. 6º Em caso de tumores múltiplos, sincrônicos ou assincrônicos, ficam especificadas as concomitâncias de APAC, em uma mesma competência, dos procedimentos principais 03.04.02.043-5 e 03.04.02.044-3 com os seguintes procedimentos principais: 03.04.02.007-9, 03.04.02.006-0, 03.04.02.003-6, 03.04.03.001-5, 03.04.03.003-1, 03.04.03.016-3, 03.04.03.005-8, 03.04.03.007-4, 03.04.03.011-2, 03.04.03.022-8, 03.04.03.012-0, 03.04.03.018-0, 03.04.04.020-7 e 03.04.05.034-2.

Art. 7º A compatibilidade dos procedimentos principais 03.04.02.043-5 e 03.04.02.044-3 e é dada com o procedimento secundário 03.04.08.007-1 Inibidor da Osteólise (se há também metástase óssea).

Art. 8º Fica estabelecido o seguinte parâmetro para a inclusão de advertência no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS – SIA/SUS para a aprovação da produção dos procedimentos de poli- e de monoquimioterapia especificados no Art. 5º desta Portaria: máximo de 30% para os procedimentos 03.04.02.041-9, 03.04.02.042-7 e 03.04.02.043-5, considerando o total de procedimentos de quimioterapia paliativa de 1ª linha do câncer de mama, quais sejam: 03.04.02.013-3, 03.04.02.034-6, 03.04.02.041-9, 03.04.02.042-7, 03.04.02.043-5 e 03.04.02.044-3.

Art. 9º Os recursos orçamentários objeto desta Portaria correrão por conta do orçamento do Ministério da Saúde, devendo onerar o Programa de Trabalho 10.302.2015.8585- Plano Orçamentário 0000- Atenção à Saúde da População para procedimentos em Média e Alta Complexidade.

Parágrafo único. A inclusão dos novos procedimentos não acarretará ônus ao limite financeiro de Estados e Municípios, uma vez que se trata de procedimentos excludentes com procedimentos já existentes e correspondem à incorporação de medicamentos de aquisição centralizada.

Art. 10 Cabe à Coordenação-Geral dos Sistemas de Informação do Departamento de Regulação, Avaliação e Controle de Sistemas (CGSI/DRAC/SAS) a adoção das providências necessárias no sentido de adequar o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) com vistas a implantar as alterações definidas por esta Portaria.

Art. 11 Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, com efeitos operacionais nos sistemas de informações do SUS para a competência seguinte a da sua publicação.

Art. 12 Fica revogada a Portaria Conjunta nº 4/SAS/ SCTIE/MS, de 23 de janeiro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 23, de 1º de fevereiro de 2018, seção 1, página 33.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS CARCINOMA DE MAMA

1 INTRODUÇÃO

O câncer da mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres em todo o mundo, seja em países em desenvolvimento ou em países desenvolvidos. Para 2016 e 2017, estimou-se que o Brasil terá 57.960 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores não melanóticos da pele, esse tipo de câncer é o mais frequente entre as mulheres das regiões Sul (74,30/100 mil), Sudeste (68,08/100 mil), Centro-Oeste (5587/100 mil) e Nordeste (38,74/100 mil). Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (22,26/100 mil) entre elas.(1)

É considerado um câncer de relativo bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. No entanto, quando diagnosticado em estágios avançados, com metástases sistêmicas, a cura não é possível. A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, na população de países desenvolvidos, tem aumentado, ficando em cerca de 85%.(1,2) No Brasil a sobrevida aproximada é de 80%.(1) Os melhores resultados em sobrevida em países desenvolvidos estão relacionados principalmente ao diagnóstico precoce por mamografia (MMG), sendo este exame um método eficaz de rastreamento populacional, quando indicado nas faixa etária e periodicidade adequadas, e à evolução dos tratamentos adjuvantes.(3)

A idade é o principal fator de risco para o câncer de mama feminino. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos e, posteriormente, esse aumento ocorre de forma mais lenta. Outros fatores de risco estabelecidos incluem aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), história familiar de câncer da mama, alta densidade do tecido mamário, obesidade, urbanização e elevação do *status* socioeconômico, entre outros.(4-7)

O câncer de mama é uma das doenças mais estudadas em Oncologia, considerado muito heterogêneo e, portanto, com diferentes abordagens em diretrizes, *guidelines*, e trabalhos científicos. As recomendações nas presentes Diretrizes, em sua maioria, estão baseadas em estudos de fase III, prospectivos e randomizados, em revisões sistemáticas e em meta-análises.

O câncer de mama tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento, e ainda fatores de risco que levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos.

A conduta quanto aos riscos de as mulheres desenvolverem câncer de mama está contemplada nas diretrizes do Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde, para a detecção precoce (rastreamento e diagnóstico precoce) desse câncer no Brasil, sendo as estratégias adotadas: o rastreamento mamográfico entre mulheres de 50 a 69 anos, a cada dois anos, e a conscientização sobre os sinais e sintomas suspeitos e encaminhamento para serviço de diagnóstico de câncer mamário. O exame clínico das mamas como estratégia de rastreamento não é recomendado, em função de ser incerto o balanço entre possíveis danos e benefícios.(8,9). Estima-se que para se prevenir uma morte é necessário o rastreamento de 400 mulheres na idade entre 50-70 anos por um período de dez anos.(10,11); por questões metodológicas, os resultados positivos do rastreamento mamográfico passaram a ser questionados.(12) O Relatório de Recomendação No 178 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC), de outubro de 2015, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Rastreamento_Mamografia_final.pdf, mostra que, com base nas evidências científicas e diante da incerteza sobre os benefícios, aliada ao sobrediagnóstico, benefícios pequenos e aumento do risco por resultados falsos positivos, levando a biopsias e tratamentos

desnecessários, além do aumento do risco radiológico por exposições repetidas, não se pode preconizar a ampliação do uso da mamografia para o rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas com risco habitual fora da faixa etária atualmente preconizada (50 a 69 anos).

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.

Estas Diretrizes visam a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do carcinoma de mama. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no Apêndice.

2 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

2.1 DIAGNÓSTICO

Quando há suspeita de câncer por métodos de detecção precoce ou do exame físico (nódulo mamário geralmente único, isolado, endurecido e, frequentemente, aderido ao tecido adjacente, podendo apresentar assimetria ou retração), a lesão deverá ser biopsiada.

Após o diagnóstico ser confirmado por exame histopatológico, nova anamnese deve focar principalmente a história familiar, comorbidades e fatores de risco e a evolução cronológica da doença. Deve-se voltar a realizar exame físico completo à procura de outros potenciais sítios de doença, mormente o exame das axilas, da região cervical e das fossas supraclaviculares. O objetivo da biopsia inicial é a obtenção de material suficiente para o diagnóstico, sempre utilizando a conduta menos invasiva, para evitar a desnecessária excisão cirúrgica de lesões benignas.(12,13)

O tipo histopatológico invasivo mais comum (observado em mais de 90% dos casos) é o carcinoma ductal infiltrante (CDI) e o segundo mais comum (em 5% a 10% dos casos), o carcinoma lobular infiltrante (CLI). Estas Diretrizes referem-se a estes dois tipos, sendo o termo Câncer de Mama utilizado como seus sinônimos.

Existem algumas diferenças clínicas entre o carcinoma ductal e o lobular em relação ao prognóstico e à história natural da doença. Os CLI possuem maior tendência a apresentarem-se, ao diagnóstico, com doença em ambas as mamas e com maior frequência de doença multicêntrica. A maioria dos CLI acomete mulheres mais idosas, a sua variante clássica comumente apresenta positividade para receptores hormonais (RH) e o seu prognóstico parece ser mais favorável do que o das pacientes acometidas por CDI. As pacientes com CLI podem apresentar doença metastática tardiamente para sítios característicos como meninge, peritônio e trato gastrointestinal.

A classificação molecular do câncer de mama pode ser realizada no material histopatológico por análise genética e, mais comumente, por imuno-histoquímica.(14-17) Estão descritos diferentes subtipos moleculares de câncer de mama que diferem na sua evolução clínica e prognóstico. Os cinco subtipos moleculares são: luminal A, luminal B, luminal híbrido, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) e basal-símile(18-20); contudo, na prática clínica, para a definição do tratamento do câncer de mama, utiliza-se principalmente, além dos critérios clínico-patológicos, o *status* dos receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RP) e a avaliação do *status* do HER-2.

A imuno-histoquímica (IHQ) descreve a positividade de receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP) com percentual de acometimento. No laudo anátomo-patológico, os patologistas informam esta concentração por meio de vários índices, como a porcentagem de células positivas, ou a associação entre esta porcentagem e a intensidade de coloração (sistema de Allred), ou, ainda, associando a avaliação de possível heterogeneidade tumoral, incluindo o exame das diferentes áreas do tumor com diferentes padrões de expressão (score H).

A IHQ também quantifica a positividade de receptores HER-2 (0/3 cruces, 1/3 cruces, 2/3 cruces ou 3/3 cruces). A superexpressão do HER-2 deve ser demonstrada por exame por técnica molecular (FISH, CISH, SISH, DISH) com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois). O exame molecular está indicado para casos em que foi detectada por técnica imuno-histoquímica a expressão tumoral HER-2 em intensidade de duas ou de três cruces, ou seja, não se indica para o resultado de 0/3 ou 1/3 cruces.

2.2 ESTADIAMENTO

O objetivo do estadiamento é classificar a doença de acordo com sua extensão locorregional e a distância, estabelecendo padrões que orientam o tratamento e o prognóstico dos casos.

O mais aceito sistema de estadiamento do câncer de mama é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC), a Classificação de Tumores Malignos, que utiliza as categorias T (tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase a distância), chamada simplificada de TNM, cuja 7ª edição é de 2010.(21) Porém, cada vez mais vem sendo utilizado o manual da AJCC, que adota o mesmo sistema TNM e teve em sua 8ª edição publicada em 2017, atualizando, como as definições de T4, excluindo o Tis (CLIS): carcinoma intralobular *in situ* da classificação e incluindo outros fatores prognósticos(21a).

Os linfonodos regionais mamários são(21):

Axilares homolaterais: linfonodos interpeitorais (Rotter) e linfonodos ao longo da veia axilar e suas tributárias, que podem ser divididos nos seguintes níveis, sendo que os linfonodos intramamários são classificados como linfonodos axilares nível I:

Nível I (axilar inferior): linfonodos situados lateralmente à borda lateral do músculo pequeno peitoral;

Nível II (axilar médio): linfonodos situados entre as bordas medial e lateral do músculo pequeno peitoral e linfonodos interpeitorais (Rotter); e

Nível III (axilar apical): linfonodos apicais e aqueles situados medialmente à margem medial do músculo pequeno peitoral, excluindo aqueles designados como subclaviculares ou infraclaviculares;

Infraclaviculares (subclaviculares) homolaterais;

Mamários internos homolaterais (linfonodos localizados nos espaços intercostais, ao longo da borda do esterno, na fáscia endotorácica); e

Supraclaviculares homolaterais.

2.2.1 Resumo da Classificação Clínica TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC)(21)

Tx: o tumor não pode ser avaliado;

T0: não há evidência de tumor primário;

Tis: carcinoma *in situ*;

Tis (CDIS): carcinoma intraductal *in situ*/carcinoma intraductal;

Tis (CLIS): carcinoma intralobular *in situ*/carcinoma intralobular;

Tis (Paget): Doença de Paget do mamilo não associada a carcinoma invasivo e/ou carcinoma *in situ* (CDIS e/ou CLIS) no parênquima mamário subjacente. Os carcinomas mamários associados à doença de Paget são classificados de acordo com o tamanho e características da neoplasia parenquimatosa, porém a presença da doença de Paget deve ser registrada.

T1: tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão

T1mic – microinvasão: tumor com até 0,1 cm em sua maior dimensão(*);

(*) Microinvasão é a extensão de células neoplásicas além da membrana basal, alcançando os tecidos adjacentes, sem focos tumorais maiores do que 0,1 cm em sua maior dimensão. Quando há focos múltiplos de microinvasão, somente o tamanho do maior foco é utilizado para classificar a microinvasão (não usar a

soma dos focos individuais). A presença de múltiplos focos de microinvasão deve ser anotada como se faz com os carcinomas invasores extensos múltiplos.

T1a: tumor com mais de 0,1 cm e com até 0,5 cm em sua maior dimensão;

T1b: tumor com mais de 0,5 cm e com até 1 cm em sua maior dimensão;

T1c: tumor com mais de 1 cm e com até 2 cm em sua maior dimensão;

T2: tumor com mais de 2 cm e com até 5 cm em sua maior dimensão;

T3: tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão;

T4: tumor de qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica (T4a), pele (T4b*) ou ambos (T4c); (T4d) câncer inflamatório(**).

(*) Somente invasão da derme não classifica o tumor como T4. A parede torácica inclui costelas, músculos intercostais e músculo serrátil anterior, mas não inclui o músculo peitoral.

(**) O carcinoma inflamatório da mama é caracterizado por um endurecido difuso e intenso da pele da mama com bordas erisipeloides, geralmente sem massa tumoral subjacente. Se a biopsia da pele for negativa e não existir tumor primário localizado mensurável, o carcinoma inflamatório clínico (cT4d) é classificado patologicamente como pTX. A retração da pele e do mamilo ou outras alterações cutâneas, exceto aquelas incluídas em T4b e T4d, podem ocorrer em T1, T2 ou T3, sem alterar a classificação.

Nx: os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por exemplo, por terem sido previamente removidos);

N0: ausência de metástase em linfonodo regional;

N1: metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(ais), nível(eis) I, II, móvel(eis);

N2: metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(ais), nível(eis) I, II, móvel(eis), clinicamente fixos ou confluentes; ou metástase detectada clinicamente(*) em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo axilar;

N2a: metástase em linfonodos axilares homolaterais, nível(eis) I, II, fixos uns aos outros ou a outras estruturas;

N2b: metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo axilar;

N3: metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais) (nível III) com ou sem acometimento de linfonodo(s) axilar(es) axilar(es) nível(eis) I, II; ou metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais), na presença de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es), nível(eis) I, II; ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(ais) com ou sem acometimento de linfonodo(s) axilar(es) axilar(es) ou mamário(s) interno(s);

N3a: metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais), com ou sem acometimento da cadeia axilar;

N3b: em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) e axilar(es) homolateral(ais);

N3c: metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(ais);

(*) Metástase detectada clinicamente é definida como por exame clínico ou de imagem (exceto linfocintilografia), tendo características altamente suspeitas de malignidade, ou uma micrometástase patologicamente presumida, baseada em punção aspirativa por agulha fina e exame citológico. A confirmação de metástase detectada clinicamente detectada por punção aspirativa por agulha fina, sem biopsia excisional, é designada com um sufixo (f), por exemplo cN3a(f). A biopsia excisional de um linfonodo ou a biopsia de um linfonodo sentinela, na ausência de uma designação para pT, é uma classificação clínica para N, por exemplo cN1. A classificação patológica (pN) é usada para a excisão de um linfonodo ou biopsia de um linfonodo sentinela, somente em associação com a designação patológica do T.

M0: ausência de metástase a distância;

M1: presença de metástase a distância (inclusive metástase em qualquer outro linfonodo que não os regionais homolaterais, entre eles os linfonodos cervicais ou mamilos internos contralaterais).

E assim fica o agrupamento TNM em estágios:

- Estágio 0 (TisN0M0);
- Estágio IA (T1*N0M0);
- Estágio IB (T0N1miM0, T1*N1mi M0);
- Estágio IIA (T0N1M0, T1*N1M0, T2N0M0);
- Estágio IIB (T2N1M0, T3N0M0);
- Estágio IIIA (T0N2M0, T1*N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0);
- Estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0);
- Estágio IIIC (Qualquer T N3M0);
- Estágio IV (Qualquer T Qualquer N M1).

(*) T1 inclui T1mic.

A classificação realizada após o tratamento cirúrgico deve ser precedida pela letra “p”, sendo que os critérios para a classificação do tumor (T) e metástase a distância (M) são iguais aos da classificação clínica. A classificação histopatológica requer o exame do carcinoma primário sem tumor macroscópico nas margens de ressecção. Um caso pode ser classificado como pT se houver somente tumor microscópico em uma margem. Ao se classificar a categoria pT, o tamanho do tumor é a medida do componente invasivo. Se há um grande componente in situ (por exemplo, 4 cm) e um pequeno componente invasor (por exemplo, 0,5 cm), o tumor é codificado como pT1a.

A classificação histopatológica da invasão linfática regional requer a ressecção e o exame pelo menos dos linfonodos axilares inferiores (nível I). Tal ressecção incluirá, geralmente, **seis ou mais** linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado não seja encontrado, classifica-se como pN0.

pNX: Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por exemplo, por terem sido removidos previamente ou não terem sido removidos para estudo histopatológico)

pN0: Ausência de metástase em linfonodos regionais(*);

(*) Ninhos de células tumorais isoladas [CTI (ITC)] são células tumorais únicas ou em pequenos agrupamentos celulares, não maiores que 0,2 mm em sua maior dimensão, que podem ser detectados por exame histopatológico de rotina (coloração H&E), ou por imuno-histoquímica. Um critério adicional foi proposto: o de incluir ninhos celulares que contenham menos de 200 células em um único corte transversal histológico. Os linfonodos contendo somente células tumorais isoladas são excluídos da contagem do total de linfonodos positivos para a classificação N, mas devem ser incluídos no número total de linfonodos avaliados.

pN1: micrometástase; ou metástase em um a três linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is); e/ou linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is) com metástase detectada por biopsia de linfonodo sentinela, porém não detectada clinicamente(*)

pN1mi: micrometástase (maior que 0,2 mm e/ou mais que 200 células, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão);

pN1a: Metástase em um a três linfonodo(s) axilar(es) incluindo, pelo menos, um maior que 2 mm em sua maior dimensão;

pN1b: linfonodo(s) mamário(s) interno(s) com metástase micro ou macroscópica detectada por biopsia de linfonodo sentinela, porém não detectada clinicamente;

pN1c: metástase em um a três linfonodos axilares e linfonodos mamários internos com metástase micro ou macroscópica, detectada por biopsia de linfonodo sentinela, porém não detectada clinicamente; pN2: metástase em quatro a nove linfonodos axilares homolaterais, ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), detectada clinicamente, na *ausência* de metástase em linfonodos axilares;

pN2a: metástase em quatro a nove linfonodos axilares, incluindo pelo menos uma maior que 2 mm;

pN2b: metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), detectada clinicamente, na *ausência* de metástase em linfonodos axilares;

pN3: metástase como descrita abaixo:

pN3a: metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos uma maior que 2 mm) ou metástase em linfonodos infraclaviculares;

pN3b: metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s)

homolateral(is), na presença de linfonodos axilares positivos; ou metástase em mais de três

linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com metástase micro ou macroscópica

detectada por biopsia de linfonodo sentinela, porém não detectada clinicamente;

pN3c: metástase em linfonodos supraclaviculares homolaterais.

(*)Metástase detectada clinicamente é definida como aquela detectada por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia), tendo características altamente suspeitas de malignidade ou uma macrometástase patologicamente presumida, baseada em punção aspirativa por agulha fina com exame citológico. A metástase não detectada clinicamente é aquela definida como não detectada por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia).

ypN – Classificação pós-tratamento

Deve ser avaliada sob os critérios clínicos (pré-tratamento) como descritos anteriormente. O modificador “sn” é usado somente se a avaliação do linfonodo sentinela foi realizada após o tratamento. Se nenhum índice está explicitado, presume-se que foi a avaliação nodal axilar por dissecação axilar.

A classificação X será utilizada (ypNX), se no pós-tratamento yp o linfonodo sentinela ou dissecação axilar não foi realizada.

Os casos com células tumorais isoladas ou micrometástases (lesões entre 0,2 e 2 mm) identificadas por imunohistoquímica em linfonodos axilares são classificados como pN0(i+); somente deverão ser classificadas como N1 os casos de micrometástases detectadas pela coloração de hematoxilina-eosina. A invasão microscópica sem correlação clínica não possui valor para mudança do estadiamento.

A ausência ou presença de tumor residual após o tratamento pode ser descrita pelo símbolo R. As definições da classificação R são:

RX A presença de tumor residual não pode ser avaliada;

R0 Ausência de tumor residual;

R1 Tumor residual microscópico;

R2 Tumor residual macroscópico.

3.2.2 Exames Laboratoriais e de Imagem

Os exames complementares necessários para o estadiamento são hemograma completo, dosagens séricas de glicose, ureia, creatinina, fosfatase alcalina (FA) e aminotransferases/transaminases, eletrocardiograma (ECG) e radiografia simples de tórax. Em casos de estágio I ou II e FA normal, bastam os exames supracitados. Nos casos de pacientes com FA aumentada, com dores ósseas ou em estágio III, recomenda-se adicionar os exames de cintilografia óssea e ultrassonografia abdominal. A cintilografia

óssea também está indicada em caso de elevação de FA, dor óssea, sintomas abdominais e aumento de aminotransferases/transaminases (estágio IIIb e IV).(22) A tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior pode ser utilizada, em casos selecionados, como parte do estadiamento, quando o paciente apresentar doença locorregionalmente avançada (estágio III); um estudo que analisou 173 pacientes nesta condição mostrou que cerca de 7,5% (13 pacientes) foram estagiados como estágio IV após estudo tomográfico.(23)

Os marcadores tumorais CA15-3, CA72.4, CEA e outros não possuem papel no diagnóstico, prognóstico, seguimento ou acompanhamento após tratamento de pacientes com câncer de mama.(24) A ressonância magnética (RM) pode ser utilizada em casos específicos, para complementar o diagnóstico de doença metastática, como na síndrome de compressão medular, não fazendo parte da rotina de estadiamento nem de seguimento pós-tratamento. A PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons) também não é preconizada para o estadiamento ou seguimento de pacientes com câncer de mama.(12)

3.2.3 Classificação de Risco

Para a decisão terapêutica, deve-se considerar os estadiamento pela classificação TNM, laudo histopatológico, resultado do exame de IHQ, quadro clínico e tratamento local porventura já realizado.

Conforme critérios de risco de recorrência, classifica-se o câncer de mama como de baixo, intermediário e alto risco. Esta classificação pode orientar a indicação de quimioterapia adjuvante; quanto maior o risco de recorrência, maior deverá ser o benefício do tratamento. Na Tabela 1 encontra-se a classificação de risco, de acordo com o consenso de especialistas em Saint Gallen, em 2007.(24) Saliente-se que, em 2013, esse grupo estabeleceu definições clínico-patológicas de subtipos e suas implicações para a seleção do tratamento sistêmico do carcinoma de mama.(24a, 116)

TABELA 1 – Classificação de Risco (adaptada da publicação de Saint Gallen 2007 (24))

Baixo Risco	<p>Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pT até 2 cm, - Grau 1, - RE ou RP positivo, - HER-2 negativo, - Subtipo molecular Luminal A e - Idade igual ou acima de 35 anos.
Risco Intermediário	<p>Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios</p> <ul style="list-style-type: none"> - pT maior que 2 cm, - Grau 2 - 3, - RE ou RP negativos, - Subtipo Molecular Luminal B (HER-2 negativo), - Idade abaixo de 35 anos ou - 1 a 3 linfonodos positivos se RH positivo.
Alto Risco	<ul style="list-style-type: none"> - 4 ou mais linfonodos positivos ou - Linfonodo negativo com RE e RP negativos, T maior que 2 cm e HER-2 negativo ou - Linfonodo negativo, T maior que 1cm e HER-2 positivo.

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

C50 Neoplasia maligna da Mama

- C50.0 Neoplasia maligna do Mamillo e aréola
- C50.1 Neoplasia maligna da porção central da Mama
- C50.2 Neoplasia maligna do quadrante superior interno da Mama
- C50.3 Neoplasia maligna do quadrante inferior interno da Mama
- C50.4 Neoplasia maligna do quadrante superior externo da Mama
- C50.5 Neoplasia maligna do quadrante inferior externo da Mama
- C50.6 Neoplasia maligna da porção axilar da Mama
- C50.8 Neoplasia maligna de Mama com lesão invasiva
- C50.9 Neoplasia maligna da Mama, não especificado (Câncer de Mama SOE)

4 CENTRO DE REFERÊNCIA

Hospitais gerais com serviço de cirurgia ou de cirurgia oncológica podem realizar o diagnóstico, tratamento cirúrgico e acompanhamento de doentes com achado incidental de tumores mamários. Já os hospitais habilitados como UNACON ou CACON têm as condições para o tratamento cirúrgico e clínico de doentes com câncer de mama em todos os estágios da doença.

5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia). O tratamento sistêmico pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intento curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo.

O preconizado nestas Diretrizes leva em consideração tratamentos que comprovadamente demonstrem impacto na história natural da doença, como diminuição da mortalidade pelo câncer de mama, e que estejam aprovados pela ANVISA e, quando for o caso de incorporação, avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), com foco em estudos de custoefetividade para otimização da alocação dos recursos públicos(25). Tratamentos baseados em estudos que apresentam eficácia apenas em sobrevida livre de progressão ou sobrevida livre de recidiva não são preconizados, principalmente aqueles com elevada complexidade e custo.

Pacientes com qualquer grau de positividade no resultado do exame de IHQ para receptores hormonais devem, a não ser que haja contraindicação absoluta, receber hormonioterapia adjuvante ou paliativa. Quando maior o escore de positividade na IHQ maior é o benefício da hormonioterapia. Quando o *status* do HER-2 tumoral é categorizado como positivo em duas ou três cruzes ao exame de IHQ, está indicada a terapia direcionada ao receptor HER-2(26), desde que esta categorização seja confirmada pelo exame por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois). Quantificação/amplificação do HER-2 não se aplica para a confirmação do exame por imunohistoquímica com resultado de uma cruz, este considerado resultado negativo.

5.1 CIRURGIA

5.1.1 Cirurgia da mama

A cirurgia é o principal tratamento do câncer de mama inicial. E ela inclui a intervenção cirúrgica nas mama e axila. Evolutivamente, os procedimentos cirúrgicos caminham de tratamentos mais agressivos para menos invasivos e com maior ganho cosmético sem afetar a curabilidade das pacientes.(27)

O tipo mais comum de mastectomia é a mastectomia radical modificada, que compreende a retirada total da mama e o esvaziamento axilar, normalmente nos níveis I, II e III, e que pode ser classificada como mastectomia “a Patey”, quando é preservado o músculo peitoral maior, ou “a Madden”, quando há preservação dos músculos peitorais. Este tipo de mastectomia é uma evolução da mastectomia “a Halsted”, que compreende a retirada da mama, dos músculos peitorais e o esvaziamento completo da axila. O esvaziamento axilar considerado eficaz deve ter em torno de 10-12 linfonodos na peça operatória. A cirurgia suprarradical (proposta por Urban), que incluía a retirada da cadeia mamária interna, foi há muito tempo abandonada.(27-30)

As cirurgias parciais recebem nomes variáveis, dependendo do volume mamário retirado: quadrantectomia, segmentectomia, centralectomia, tumorectomia, excisão ampla e adenomastectomia, entre outros, e são associadas ou não a esvaziamentos axilares de primeiro nível (amostragem, ou linfonodo sentinela - LS) até radicais incluindo os três níveis. Para decisão sobre cirurgia conservadora de mama, esta é indicada em casos de tumores invasivos com perspectiva de atingir margens negativas e se houver uma proporção favorável entre de tamanho do tumor e volume da mama. A cirurgia conservadora não deve ser considerada em caso de microcalcificação extensa, multicentricidade, multifocalidade, carcinoma inflamatório, probabilidade de um resultado cosmético insatisfatório, contraindicação à radioterapia após a cirurgia conservadora ou discordância da paciente.(31,32)

As cirurgias parciais em casos de tumores invasivos com axilas clinicamente negativas de uma forma geral são acompanhadas pela técnica de LS, pela qual os linfonodos axilares do nível I são identificados por meio do corante azul patente ou de radiotraçador. Embora o método de LS seja comprovadamente válido em inúmeros estudos, todos os estudos relatam um número definido de procedimentos falso-negativos. Espera-se que os serviços médicos que utilizam esta técnica tenham taxas de falso-negativo abaixo de 10%. (33-36)

Revisão sistemática envolvendo 5.611 doentes de câncer de mama com linfonodos clinicamente negativos comparou a biopsia de linfonodo sentinela (BLS) seguido por esvaziamento axilar (EA) contra BLS seguido por EA somente se o LS fosse positivo. O mapeamento linfático foi bem sucedido em 97% dos casos, e a taxa de falso negativo foi de 9,8%. Não foram observadas diferenças significativas no controle regional nem na sobrevida global ou sobrevida livre de doença entre os grupos em um acompanhamento médio de quase 8 anos. Resultados semelhantes foram relatados por outros estudos. (37-40) A indicação da pesquisa do LS é restrita a casos com axila clinicamente negativa. Uma punção por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia pode ser utilizada para se decidir a indicação dessa pesquisa, a qual é também indicada em caso de doença não invasiva (CDIS) extensa em que se planeje a mastectomia.

A dissecação axilar não é necessária para todos os pacientes com axila positiva. O Estudo ACOSOG Z0011 concluiu que pacientes com tumores pequenos, axila clinicamente negativa e com até dois linfonodos sentinelas positivos tratadas com radioterapia adjuvante não necessitariam de esvaziamento axilar. O estudo IBSCSG 23-01 corrobora estes achados e também sugere que pacientes com acometimento linfonodal microscópico (menor que 2mm) também não necessitam de dissecação axilar.(41-43)

A definição de adequadas margens cirúrgicas permanece controversa. As orientações atuais mencionam a necessidade de uma margem negativa com largura de pelo menos 1 mm, como mínimo sobre todos os lados do tumor.(32)

A reconstrução de mama geralmente está indicada em pacientes que foram submetidas à mastectomia total ou radical. A reconstrução pode ser imediata, desde que seja em caso de doença inicial e que não tenha indicação de radioterapia adjuvante, pós-operatória, estando relacionada com maior satisfação da paciente, ou pode ser tardia, geralmente reservada para pacientes com doença inicialmente avançada, que tenham indicação de radioterapia ou pacientes com risco cirúrgico maior. A cirurgia da mama contralateral pode ser necessária para “simetrização”. Sempre deve ser levada em consideração a indicação de determinada técnica de reconstrução e a necessidade de radioterapia adjuvante. (44,45)

Pacientes com recorrência local após cirurgia conservadora ou mastectomia, se clinicamente operáveis, podem se beneficiar de cirurgia de resgate ou salvamento. Outro foco de intensa discussão versa sobre o tratamento da doença local em pacientes com diagnóstico de doença metastática ao diagnóstico. Estudos retrospectivos mostraram que a ressecção do tumor primário com margens negativas pode reduzir o risco de morte mesmo para as pacientes com estágio IV.(46,47) Atualmente esta prática não está incluída como rotina no tratamento das pacientes com doença metastática até que estudos prospectivos em curso confirmem estes achados.

5.1.2 Cirurgia em outros sítios

Como o tratamento sistêmico não age efetivamente no sistema nervoso central, percebe-se o aumento cada vez maior de pacientes com bom estado geral e doença metastática isolada no cérebro. Estas pacientes devem receber tratamento individualizado, com avaliação de um neurocirurgião experiente para ressecção da metástase ou, alternativamente, a radioterapia.

Algumas pacientes podem ainda apresentar padrão de recorrência sistêmica isolada, como, por exemplo, metástase pulmonar ou óssea. Existem estudos que demonstram que o tratamento radical com ressecção de metástase isolada pode proporcionar longos períodos sem evidência de progressão de doença.(48) Contudo, a metastatectomia não é preconizada de rotina por estas Diretrizes devido à falta de estudos randomizados que a justifiquem.

Casos selecionados como, por exemplo, fratura óssea ou acometimento do canal medular, podem se beneficiar de técnicas cirúrgicas locais com ou sem radioterapia complementar.

5.2 RADIOTERAPIA

A radioterapia é utilizada para tratamento adjuvante, após a cirurgia, e está indicada em pacientes com pelo menos uma das seguintes situações: quatro ou mais linfonodos positivos; segmentectomia (cirurgia conservadora de mama); margem positiva, quando não for possível nova intervenção cirúrgica; e tumores maiores ou iguais a 5 cm. Em casos de pacientes com um a três linfonodos positivos, deve-se analisar o risco-benefício da radioterapia.(11,49,50)

O tratamento conservador da mama consiste em uma cirurgia conservadora associada a radioterapia adjuvante. De acordo com o esquema atual de referência (50 Gy em 25 frações), esta consiste em 25 sessões de radioterapia durante 5 semanas mais uma dose adicional sobre o leito tumoral. O desenvolvimento da irradiação hipofracionada (redução do número de frações e da dose total) permite propor às pacientes tratamentos mais curtos. A irradiação da mama com este esquema deve ser estimulada, considerando que o efeito sobre o controle locorregional e a sobrevida sejam idênticos ao esquema padrão, sem aumentar efeitos secundários nem acarretar prejuízo estético. Atualmente, o hipofracionamento não é preconizado no caso de quimioterapia adjuvante ou após mastectomia ou irradiação linfática associada, devendo ser

considerada nas pacientes com mais de 50 anos em caso de tumores pT1, pT2, pN0, M0 e RH positivos, não de alto grau histológico e na ausência de êmbolos vasculares peritumorais e após ressecção com margens livres, reduzindo o tratamento para 13 a 16 frações.(11,51,52)

A radioterapia parcial da mama tem por objetivo limitar o volume de irradiação unicamente ao leito tumoral. Pode ser realizada por meio de diversas técnicas; entretanto, é mais bem empregada dentro de estudos controlados.(53-54) Esse tipo de radioterapia, que é reservada para casos de câncer de mama de baixo risco de recorrência local, em estágios iniciais sem acometimento linfático axilar, e é aplicada em dose única, na sala cirúrgica, imediatamente adjuvante à exérese do tumor por mastectomia conservadora e antes do fechamento da ferida operatória, pode ocorrer com diferentes equipamentos (Intrabeam – à base de fótons ou ELIOT - à base de elétrons), não sendo recomendável no setor de radioterapia. (Ver 8 REGULIZAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR.)

A radioterapia também é utilizada como método de tratamento paliativo (p. ex., em caso de metástase óssea, metástase cerebral, síndrome de compressão medular neoplásica). Outra possibilidade de indicação é previamente à cirurgia, particularmente se houver falha da quimioterapia ou hormonioterapia prévia.(49-51,55)

5.3 TERAPIA MEDICAMENTOSA SISTÊMICA (QUIMIOTERAPIA)

5.3.1 Quimioterapia adjuvante (profilática)

O uso da quimioterapia adjuvante é responsável, pelo menos em parte, pela redução da mortalidade por câncer de mama, vista em quase todos os países ocidentais.(56) As meta-análises mostram que os benefícios relacionados ao tratamento adjuvante são maiores para sobrevida livre de doença (SLD), em comparação aos dados de mortalidade, sendo observado benefício tanto para sobrevida em 5 anos como em 15 anos, e espera-se que maiores benefícios sejam alcançados no futuro com o desenvolvimento de novos fármacos.(57,58)

De forma geral, devem ser consideradas, para seleção de quimioterapia adjuvante, as características clínicas do paciente e as características do tumor. Pacientes com risco intermediário ou alto (Tabela 1) devem inicialmente ser considerados para tratamento, desde que não haja contraindicação clínica. A hormonioterapia adjuvante está indicada em todas as pacientes com receptores hormonais positivos, em virtude de apresentar poucos efeitos colaterais ou contraindicações e eficácia comprovada. A Tabela 2 apresenta a recomendação do tratamento adjuvante destas Diretrizes. Tratamentos alternativos de quimioterapia não apresentados nesta tabela podem ser considerados a critério da equipe multidisciplinar e após avaliação dos riscos e benefícios do tratamento proposto.

Meta-análise da Cochrane concluiu que as pacientes que recebem radioterapia antes da quimioterapia apresentaram maior incidência de sepse e neutropenia. Idealmente, o intervalo entre a radioterapia e a cirurgia não deve ultrapassar sete meses.(59) O uso concomitante de hormonioterapia e quimioterapia pode ser deletério e não é preconizado nestas Diretrizes.(60)

O câncer de mama RE positivo e RP positivo compreende o tipo mais comum de câncer de mama, correspondendo a 75% de todos os casos.

Para as mulheres com RH positivos, as opções de tratamento hormonal adjuvante são o tamoxifeno (TMX) na dose de 20 mg por dia, indicado nos casos de mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, ou um inibidor da aromatase (IA), que é indicado apenas para mulheres na pós-menopausa. Os IA incluem o anastrozol (1 mg/dia), letrozol (2,5 mg/dia) e exemestano (25 mg/dia). A supressão ovariana combinada ao uso de TMX na pré-menopausa não é preconizado nestas Diretrizes(24). Estudos estão em andamento para avaliar a combinação de IA e ablação ovariana na pré-menopausa.

O TMX é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) que inibe o crescimento das células do câncer da mama por antagonismo competitivo de estrogênio. Em meta-análise do EBCTCG, foi evidenciado que, após cinco anos de TMX, a redução do risco de recorrência é mais evidente nos dez primeiros anos (0,53 nos primeiros 5 anos e 0,68 nos 5 anos seguintes). A redução do risco entre os anos 10 a 14 é de 0,97. Em relação à mortalidade, esta foi reduzida em 1/3 nos primeiros 15 anos (ganho absoluto de 9%), e, mesmo na doença pouco positiva para receptores de estrogênio, a redução de recorrência foi substancial (RR 0,67). A redução do risco em relação à mortalidade nos anos 0 a 4 teve RR 0,71 [0,05], RR 0,66 [0,05] durante os anos 5 a 9 e RR 0,68 [0,08] durante anos 10 a 14 ($p < 0,0001$).⁽⁶¹⁾

O benefício da terapia adjuvante com IA foi avaliado na meta-análise do EBCTCG de 2010. O uso isolado de IA *upfront* comparativamente ao TMX foi avaliado em 9.856 mulheres com média de seguimento de seis anos. O tratamento com um IA resultou em redução do risco de recorrência em cinco anos, em comparação ao tamoxifeno ([RR 0,77, $p < 0,00001$), levando a uma redução absoluta de 3% em cinco anos no risco de recorrência (12% *versus* 15%). A redução do risco de morte, estatisticamente não significativa, foi de 0,89, $p > 0,1$. Isso se traduziu em uma redução de 1% em cinco anos na mortalidade por câncer de mama (7% *versus* 8%).⁽⁶²⁾

Em relação à modalidade de *switch*, quando há a troca de medicamento após 2-3 anos de uso de cada um até completar 5 anos, foi feita uma segunda análise com 9.015 mulheres acompanhadas por uma média de quatro anos, que foram tratadas com tamoxifeno por dois ou três anos e depois foram randomizadas para o tratamento com uma IA *versus* continuar com tamoxifeno até completar 5 anos. A terapia de *switch* reduziu o risco de recidiva seis anos após o tratamento de 8% *versus* 11% (RR 0,71, $p < 0,00001$). A redução na mortalidade em 5 anos foi de 6% *versus* 8% (RR de 0,79, $p = 0,004$).⁽⁶³⁾

Uma outra forma de tratamento adjuvante é iniciar o IA em mulheres que completam cinco anos de uso do tamoxifeno. A evidência que suporta esta sequência de tratamento vem do estudo MA.17, que avaliou o tamoxifeno seguido por letrozol. O estudo incluiu 5.187 mulheres em pós-menopausa (46% com linfonodo positivo, 98% RE-positivo) que completaram 5 anos de tamoxifeno adjuvante e foram aleatoriamente designadas para a hormonioterapia com letrozol (2,5 mg por dia, durante 5 anos) ou

placebo. Com um acompanhamento médio de 64 meses, o tratamento com letrozol resultou em melhora na sobrevida livre de doença (HR 0,68, 95% CI 0,45-0,61).⁽⁶⁴⁾

A análise conjunta dos 17.477 pacientes inscritas nos estudos aTTom e ATLAS apresentou uma redução de 9% no risco de morte após as pacientes receberam 10 *versus* 5 anos de tamoxifeno durante todo o período de acompanhamento (RR 0,91, IC 95% [0,84, 0,97], $p = 0,008$), com redução do risco relativo aumentada para 16% a partir de 10 anos (RR 0,84, IC [0,77, 0,93] 95%, $p = 0,0007$).^(65,66)

Estas Diretrizes preconizam o uso de TMX por 5 anos nos casos de mulheres na pré-menopausa. Para aquelas em pós-menopausa, preconiza-se o uso de IA por 5 anos ou a modalidade de *switch* até completar 5 anos. Não se recomenda tratamento estendido por 10 anos com IA nas pacientes em pós-menopausa que fizeram uso de IA como primeira linha ou modalidade de *switch*, contudo o uso estendido de IA após 5 anos de tamoxifeno pode ser considerado individualmente. Adicionalmente, o uso de TMX estendido por 10 anos deve ser considerado individualmente em pacientes com tumores de alto risco de recidiva, após a avaliação dos riscos e benefícios pela equipe médica assistente.

A quimioterapia adjuvante está indicada em pacientes com tumores de risco intermediário e alto. (Tabela 1).⁽⁵⁶⁾

A meta-análise do EBCTCG concluiu que 6 ciclos de ciclofosfamida mais metotrexato mais 5-fluorouracila (CMF clássico) e 4 ciclos de doxorrubicina (adriamicina) mais ciclofosfamida (AC) são equivalentes, levando a redução da recorrência em 8 anos em cerca de um terço e redução de 20%-25% na mortalidade, mostrando também que esquemas com menores doses de antraciclinas são menos efetivos. Uma outra questão abordada foi a que quimioterapia além de 4 ciclos de AC como ciclofosfamida mais doxorrubicina

mais 5-fluorouracila (FAC) por 6 ciclos ou ciclofosfamida mais epirrubina mais 5-fluorouracila (FEC) por 6 ciclos ou 4 ciclos de AC mais taxano resultam em maior benefício com redução adicional de 15%-20% na mortalidade.(66)

A associação de taxano sequencialmente a antracíclico não aumentou o risco de mortalidade por leucemia ou insuficiência cardíaca congestiva, como os esquemas com maiores doses de antracíclicos. Os esquemas de taxano com maior evidência de benefício a partir de estudos individuais até o momento não corroborados por meta-análise são paclitaxel semanal por 12 semanas e docetaxel a cada 3 semanas por 4 ciclos. Estes esquemas se mostraram superiores em sobrevida livre de doença e sobrevida global, quando comparados ao docetaxel semanal e paclitaxel a cada 3 semanas. O estudo que mostrou este dado testou quatro braços com taxano sequencial a 4 ciclos de AC, realizado com mais de 4.000 mulheres com axila positiva e axila negativa de alto risco. Outra consideração a ser feita é que o uso de paclitaxel semanal mostrou melhor tolerância, com menor incidência de neutropenia febril, mialgia, astenia e intolerância digestiva; sendo a neuropatia periférica mais incidente no esquema semanal.(67)

Em caso de contraindicação a antracíclicos, pode-se indicar a quimioterapia com docetaxel mais ciclofosfamida (TC) por 4 ciclos ou 6 ciclos de CMF. O esquema TC foi comparado com AC em pacientes operáveis em estágio de I-III, e ao final de 7 anos houve maior benefício em relação a sobrevida livre de doença e sobrevida global (81% *versus* 75% e 87% *versus* 82%, respectivamente), com significância estatística. O perfil de toxicidade foi diferente, com maior incidência de neutropenia no grupo do TC e maior toxicidade em relação a náusea e vômitos para o grupo do AC.(68-70)

Inexiste esquema de quimioterapia adjuvante considerado como padrão, e outros esquemas também avaliados por meta-análise são descritos como quimioterapia de terceira geração, como o FEC (5-fluorouracil mais epirrubina mais ciclofosfamida) por três ciclos seguidos de docetaxel 100 mg/m² por 3 ciclos ou paclitaxel 80 mg/m² semanal por 8 ciclos; ou doxorubicina mais ciclofosfamida (AC) mais taxano dose densa e o esquema TAC (docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida) por 6 ciclos. Os dois últimos esquemas são considerados mais complexos, envolvendo antibioticoterapia profilática e profilaxia primária com fatores estimuladores de colônias de macrófagos/granulócitos.(71-74) O tempo para início da quimioterapia deve ser inferior a 12 semanas após a cirurgia, embora diversos estudos mostrem dados divergentes.(75-77)

Os casos de câncer de mama com laudo histopatológico de carcinoma mucinoso, cribiforme, adenoide cístico, papilífero ou tubular são subtipos considerados de bom prognóstico, não sendo indicada quimioterapia adjuvante em caso de tumores de até 3 cm e linfonodo negativo.(78,79).

Cerca de 20% das pacientes com câncer de mama invasivo apresentam superexpressão ou amplificação do HER-2.(79,80) O oncogene HER-2 é responsável pela codificação de uma glicoproteína transmembrana com atividade de tirosinoquinase intracelular, sendo o receptor HER-2 fundamental para a ativação de vias de sinalização associadas à proliferação e diferenciação celulares e possivelmente de mecanismos de controle da angiogênese. (80,81) O trastuzumabe é um medicamento antineoplásico biológico (anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2) utilizado na quimioterapia do carcinoma de mama que superexpressa o HER-2.(82-88)

Inexistem ensaios clínicos com a combinação de trastuzumabe e hormonioterapia adjuvantes, sem quimioterapia adjuvante. Todos os grandes estudos de quimioterapia adjuvante com trastuzumabe envolveram a combinação de quimioterapia, baseada ou não em antraciclina, com trastuzumabe, com a hormonioterapia adjuvante sendo utilizada nos pacientes com receptor hormonal positivo durante a fase de trastuzumabe em monoterapia.

Os esquemas de quimioterapia mais comumente utilizados para o tratamento adjuvante associados ao trastuzumabe estão centrados em torno da utilização de antraciclina combinada ou não a taxano. Os principais resultados com a associação de trastuzumabe à quimioterapia baseada em antraciclina vem da análise conjunta dos estudos NSABP B31 e NCCTG N9831.(83)

A incorporação do trastuzumabe foi aprovada pela CONITEC(87) para a quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo, confirmado por exame molecular, com alto risco de recidiva, em terapia adjuvante (câncer inicial ou câncer locorregionalmente avançado) ou prévia (câncer locorregionalmente avançado), conforme os critérios abaixo:

- Ausência de doença cardíaca sintomática;
- Fração de ejeção cardíaca igual ou superior a 55% demonstrada no mês anterior ao início da quimioterapia com trastuzumabe;
- Comorbidades compatíveis com expectativa de vida para além de 5 anos.

Em se aplicando a quimioterapia prévia (com ou sem trastuzumabe), não se faz necessária ou indicada a quimioterapia adjuvante, estando a modalidade de tratamento “adjuvante” recomendada quando não houve exposição prévia à quimioterapia.

A incidência de toxicidade cardíaca com o uso do trastuzumabe foi baixa nos estudos clínicos prospectivos, variando entre 1% e 4%, sendo comumente reversível se detectada precocemente, e com boa resposta ao tratamento clínico.(89,90) O uso de trastuzumabe deve ser interrompido nos pacientes que apresentarem sintomas de insuficiência cardíaca e evidência de diminuição da FE até que retorne a função cardíaca normal. Pacientes que não apresentarem melhora não deverão recomeçar o uso de trastuzumabe. Havendo interrupção do uso de trastuzumabe por intervalo igual ou superior a 6 semanas, por qualquer motivo, pode ser repetida a dose inicial.

Desta forma, a quimioterapia adjuvante do câncer de mama é indicada conforme o risco apresentado pela paciente e está resumido na Tabela 2.

TABELA 2 – Esquemas quimioterápicos sugeridos de tratamento de acordo com risco

RISCO/ STATUS HORMONAL	PRÉ-MENOPAUSA	PÓS-MENOPAUSA
Baixo Risco	Tamoxifeno - se RH positivo – por 5 anos. Casos individuais podem ser selecionados para quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase upfront*, ou switch** - se RH positivo. Casos individuais podem ser selecionados para quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.
Risco Intermediário	Tamoxifeno se RH positivo – por 5 anos. AC ou FAC ou FEC ou TC ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase upfront* ou switch** - se RH positivo. AC ou FAC ou FEC ou TC ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos.
Alto Risco	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos; Se HER-2 positivo adicionar trastuzumabe. *** Se RH positivo – tamoxifeno por 5 anos, caso paciente em pós-menopausa. Ao fim deste período, considerar 5 anos de inibidor de aromatase como adjuvância estendida. Caso em pré-menopausa, considerar terapia estendida por 10 anos com TMX.	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos; Se HER-2 positivo adicionar trastuzumabe. *** Se RH positivo – tamoxifeno ou inibidor de aromatase upfront, ou switch.

Esquemas quimioterápicos: AC–doxorubicina 60mg/m² mais ciclofosfamida 600mg/m²; FAC– 5-fluorouracila 500mg/m² mais doxorubicina 50mg/m² mais ciclofosfamida 500mg/m²; FEC – 5-fluorouracila 500mg/m² mais epirrubicina 100 mg/m² mais ciclofosfamida 500mg/m²; TC – docetaxel (taxotere) 75 mg/m² mais ciclofosfamida 600 mg/m².

* Iniciar hormonioterapia com um inibidor de aromatase por cinco anos.

** Iniciar hormonioterapia com um inibidor de aromatase ou com o tamoxifeno por dois ou três anos e depois trocar pelo tamoxifeno ou por um inibidor de aromatase, respectivamente, até completar cinco anos.

*** **ADJUVANTE** (profilática, pós-operatória): Esquema abreviado (concomitante à quimioterapia com docetaxel ou vinorelbina): dose inicial de 4 mg/Kg, IV, em 1 hora e doses subsequentes de 2 mg//Kg, IV, em 30 minutos, semanalmente durante 8 semanas, total de 9 semanas de tratamento. Esquema estendido de 26 semanas (início concomitante à quimioterapia com taxano): dose inicial de 8 mg/Kg, IV, em 1 hora e 8 doses subsequentes de 6 mg//Kg, IV, em 30 minutos, a cada 3 semanas. Esquema estendido de 52 semanas (12 meses): dose Inicial de 8 mg/Kg, IV, em 1 hora e 16 doses subsequentes de 6 mg//Kg, IV, em 30 minutos, a cada 3 semanas. **PRÉVIA** (neoadjuvante ou citorrredutora, pré-operatória - início concomitante à quimioterapia com antraciclina ou taxano): dose Inicial de 4 mg/Kg, IV, em 1 hora e 23 doses subsequentes de 2 mg/Kg, IV, em 30 minutos, semanalmente. Note-se que a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe do carcinoma de mama HER-2 positivo pode ser classificada como poli-quimioterapia (quimioterapia com trastuzumabe) e monoquimioterapia (uso exclusivo de trastuzumabe após a poli-quimioterapia com trastuzumabe).

Casos especiais

Com relação às pacientes idosas, caso tenham indicação de quimioterapia adjuvante, deve-se realizá-la com esquemas e doses ideais. Recente estudo verificou que a quimioterapia adjuvante com capecitabina foi inferior à quimioterapia com AC por 4 ciclos.(91). No caso de pacientes obesas, deve-se seguir as doses preconizadas com área de superfície corporal real. Estudos com antracíclicos mostram que não há maior incidência de neutropenia febril ou maior mortalidade.(92)

Outra situação a ser considerada em câncer de mama é seu desenvolvimento durante a gestação, em que a incidência, assim como no homem, representa 1% dos casos. A cirurgia na gestante também é considerada como tratamento principal (há controvérsias em relação ao LS e a cirurgia conservadora devido ao uso de radiotraçadores, uso do azul patente e necessidade de radioterapia complementar, respectivamente). A quimioterapia deve ser evitada no primeiro trimestre, devido ao maior risco de anomalias congênitas, anomalias cromossômicas, natimorto e aborto, com risco estimado de malformação

fetal durante a exposição no primeiro trimestre de 15% a 20% (contra 2% a 3% entre todos os nascidos vivos). A dose de quimioterapia deve seguir a superfície corporal ao longo do tratamento. Os esquemas quimioterápicos com maiores fontes de dados de segurança são os que contêm antraciclina, que devem ser reservados durante o segundo e terceiro trimestres, devendo-se ter o cuidado adicional de evitar o período do nadir próximo ao fim da gestação para minimizar complicação puerperal.

No entanto, a quimioterapia no segundo ou terceiro trimestre foi associada a restrição do crescimento intrauterino, menor idade gestacional ao nascimento (prematuridade) e baixo peso ao nascer cerca de metade das crianças expostas. Dados de segurança sobre o uso de taxano durante a gravidez são limitados. O uso de trastuzumabe durante a gravidez é contraindicado, pois a exposição a trastuzumabe pode provocar oligodrânio, que em alguns casos pode levar a hipoplasia pulmonar, anormalidades do esqueleto e morte neonatal. O metotrexato deve ser evitado em todas as fases da gestação devido ao seu efeito abortivo e potencial teratogênico. Como regra geral, a amamentação deve ser evitada em mulheres, enquanto estiver recebendo quimioterapia, com ou sem trastuzumabe, e hormonioterapia, assim como a contracepção em mulheres férteis deve ser orientada em pacientes em tratamento com esses medicamentos.(93-96)

5.3.2 Quimioterapia prévia (neoadjuvante/citorredutora)

Os estudos clínicos e meta-análises confirmam que não há diferença na ordem de administração da quimioterapia em relação ao tratamento cirúrgico, podendo ser administrado antes ou após, no caso de doença inicialmente operável.(97-99)

O tratamento prévio sistêmico geralmente é realizado nos casos em que a intervenção cirúrgica não é possível (estágios avançados) ou não está indicada (carcinoma inflamatório) ou em casos em que se deseja cirurgia conservadora da mama.

Os estágios avançados referem-se aos estágios IIIA, IIIB e IIIC, e a sua apresentação clínica inclui tumores acima de 5 cm, linfonodos axilares numerosos ou aderidos, infiltração de pele ou parede torácica, ou acometimento de linfonodo supraclavicular. Os estudos sobre terapia prévia incluíram pacientes operáveis (estágio I a II), o que pode ter superestimado os benefícios dessa modalidade terapêutica.(100-107)

A pesquisa de LS realizada no momento da cirurgia definitiva, após a quimioterapia prévia, resultou em taxas mais baixas de identificação do LS (possivelmente devido a alterações estruturais nos vasos linfáticos após a quimioterapia prévia) e maior taxa de falso negativo, em comparação com o mesmo procedimento realizado antes dessa terapia.(97,98,104)

Os esquemas de quimioterapia descritos na Tabela 2 no campo “alto risco” podem ser utilizados para a quimioterapia prévia.

O benefício do trastuzumabe na quimioterapia prévia foi demonstrado por uma análise combinada de dois estudos clínicos aleatorizados, em que os pacientes foram submetidos a tratamento com quimioterapia ou quimioterapia associada ao trastuzumabe. Foi demonstrado um ganho estatisticamente significativo na taxa de resposta patológica completa (RPC) - 43% *versus* 20% -, redução na taxa de recorrência de doença (26% *versus* 39%) e uma tendência para redução de mortalidade (13% *versus* 20%), para a combinação de quimioterapia com trastuzumabe.(108)

O estudo TECHNO avaliou a eficácia e segurança da combinação epirrubicina e ciclofosfamida seguida de paclitaxel e trastuzumabe como quimioterapia prévia de pacientes com o HER-2 superexpresso. Os pacientes tinham tumores maiores ou iguais a 2,0 cm ou carcinoma inflamatório e tinham a superexpressão de HER-2 confirmada. A sobrevida global em 3 anos foi de 96% em pacientes com RPC em comparação com 86% em pacientes sem RPC ($P = 0,025$). (109)

Diversos estudos avaliaram a comparação direta entre esquemas sem e com trastuzumabe para a quimioterapia prévia. O estudo NOAH foi um estudo de superioridade, que comparou quimioterapia prévia sem trastuzumabe em pacientes HER-2 positivo. As pacientes que receberam quimioterapia com trastuzumabe apresentaram RPC superior (39% *versus* 19%; $p = 0,001$), ganho de sobrevida livre de eventos (HR 0,58; $p = 0,0126$) e ganho de sobrevida global (HR 0,62; $p = 0,114$). (110)

É aceitável a adaptação de esquemas de quimioterapia para este subgrupo de pacientes, tomando como base os seguintes preceitos: evitar concomitância de trastuzumabe e antraciclina, o uso sequencial de antraciclina e taxano e a concomitância de trastuzumabe e taxano. (108,111)

A quimioterapia prévia com combinação dupla anti-HER2 demonstrou segurança quanto a eventos adversos cardíacos e resultou em taxas elevadas de resposta completa patológica (pCR) nos estudos NEOSPHERE, TRYPHAENA, BERENICE e KRISTINE, mas sem benefícios demonstrados em termos de sobrevida livre de doença ou sobrevida global. (111A, 111B, 111C,111D, 111E). Com base nas evidências atuais, o esquema quimioterápico com trastuzumabe, sem pertuzumabe, deve continuar a ser a quimioterapia para essa finalidade terapêutica.

A hormonioterapia também pode ser usada como tratamento prévio de pacientes na pós-menopausa com tumor localmente avançado (estádio III), receptores hormonais positivos e HER-2 negativo, que não receberam quimioterapia prévia e que não preenchem critérios para receber quimioterapia ou quando não seja possível o seu uso. De acordo com estudos, os IA parecem ser superiores em relação à resposta clínica comparativamente ao tamoxifeno. O tempo de tratamento pode variar de 3 a 6 meses, não havendo dados de segurança suficientes para se indicar a hormonioterapia prévia em caso de pacientes em pré-menopausa.(112-114).

Em estudo com o uso de bevacizumabe neoadjuvante associado a quimioterapia, não se observou aumento de RPC, objetivo primário do estudo, nas pacientes com receptores hormonais positivos; contudo nas pacientes com receptores negativos a taxa de resposta completa foi maior (39% *versus* 28%). O acompanhamento em longo prazo e novos estudos são necessários, pois não se sabe se o aumento de RPC para um fármaco que promove anti-angiogênese tem o mesmo impacto na sobrevida como a quimioterapia.(115)

5.3.3 Quimioterapia paliativa

O câncer de mama metastático é definido como a presença de doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais homolaterais de drenagem linfática. Sabe-se que a disseminação da doença metastática pode ocorrer através da via linfática, via sanguínea ou por extensão direta.(116) Mesmo sem a perspectiva de cura, uma boa parte das pacientes consegue com o tratamento sistêmico uma sobrevida prolongada. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente 2 anos, mas pode variar, dependendo da localização da(s) metástase(s), de poucos meses a muitos anos.(117)

Inexiste um consenso mundial sobre a melhor conduta terapêutica para pacientes com câncer de mama avançado (metastático ou recidivado), e também não há diretrizes que definam um tratamento específico. Contudo existem conceitos importantes para a seleção da melhor conduta terapêutica de acordo com cada situação. Essa seleção depende de vários fatores que incluem as características do paciente e do tumor, a localização da(s) metástases(s), a agressividade da doença, a resposta às terapias anteriores, o tempo desde a última exposição quimioterápica (inclusive hormonioterápica), os agentes antineoplásicos usados no passado e as suas doses cumulativas.

A disponibilidade e a aprovação de vários antineoplásicos, juntamente com a heterogeneidade regional, diversificam ainda mais os padrões de tratamento em várias partes do mundo. O ideal é que a terapia seja individualizada e que os oncologistas utilizem revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos e consensos regionais e globais para orientar a decisão terapêutica de acordo com os medicamentos disponíveis. Ao selecionar a terapia, o médico também deve considerar os aspectos práticos, tais como a necessidade de hospitalização ou logística do atendimento ambulatorial, disponibilidade de medicamentos orais, efeitos adversos dos antineoplásicos e a vontade do paciente para cumprir o esquema quimioterápico selecionado.

O aumento do uso de antraciclina, taxanos e terapias hormonais adjuvantes nos estágios iniciais da doença faz com que a seleção do tratamento inicial da doença avançada ou de linhas subsequentes de tratamento seja desafiadora, e principalmente a resistência aos medicamentos limita as opções terapêuticas e a eficácia da quimioterapia de resgate.

Principalmente pela heterogeneidade do câncer de mama, não existem na literatura estudos randomizados que comprovem aumento da sobrevida global no tratamento paliativo da doença avançada após o uso de duas linhas quimioterápicas ou de duas linhas hormonioterápicas, excluindo-se as quimioterapia e hormonioterapia adjuvantes. Contudo, é aceito o tratamento subsequente da doença metastática (3ª ou 4ª linha) em consensos internacionais, dependendo das características do paciente e da doença (12,13,118), com a intenção de paliar sintomas e melhorar a qualidade de vida.

Atualmente, dispõe-se de uma ampla variedade de antineoplásicos para tratamento hormonal do câncer de mama avançado. As principais manipulações hormonais utilizadas são o uso de medicamentos e a ooforectomia cirúrgica ou actínica (por radioterapia).

Os medicamentos utilizados são o tamoxifeno (119), os inibidores da aromatase (exemestano, anastrozol ou letrozol), os análogos do LHRH e o fulvestranto(120-122).

Na hormonioterapia paliativa, deve ser considerado o *status* menopausal da paciente, pois algumas opções como os inibidores da aromatase em monoterapia não devem ser prescritos enquanto houver função ovariana.

As pacientes em pré-menopausa que nunca foram submetidas a tratamento com tamoxifeno têm benefício com o uso deste medicamento em monoterapia. Adicionalmente, a ablação ovariana com o uso de análogo do LHRH (ex. goserelina) associada ao tamoxifeno está relacionada a aumento de sobrevida global, quando comparado ao uso de tamoxifeno isolado(123). Nas pacientes em pré-menopausa que já foram tratadas com tamoxifeno na adjuvância ou naquelas que já falharam com o uso de tamoxifeno em primeira linha é preconizado o uso de um inibidor da aromatase associado à goserelina em segunda linha(124).

Os inibidores da aromatase, quando comparados ao tamoxifeno no tratamento em primeira linha das pacientes em pós-menopausa, possuem melhor eficácia em sobrevida global(125). Em segunda linha pode-se utilizar tamoxifeno nas pacientes submetidas a IA anteriormente e que não experimentaram falha ao tamoxifeno no tratamento adjuvante ou IA nas pacientes submetidas a tamoxifeno em primeira linha. Outra opção para tratamento em segunda ou terceira linha é o fulvestranto em dose de 250mg mensal intramuscular(126-129). A dose de 500 mg demonstrou melhor eficácia no estudo CONFIRM com sobrevida global de 26,4 meses para fulvestranto 500mg e 22,3 meses para 250mg (HR = 0,81; 95% IC = 0,69–0,96; nominal p = 0,02) e pode ser uma opção.(130-132)

Na falha de inibidor não esteroideal (anastrozol ou letrozol) pode-se utilizar um inibidor esteroideal como opção (exemestano).(133)

Inexiste comprovação do benefício em sobrevida global do uso de terceira linha hormonal. Contudo, no grupo de pacientes com doença responsiva anteriormente e lentamente progressiva, com receptores hormonais fortemente positivos em que se deseja postergar o início da quimioterapia, ou naquelas pacientes com contraindicação aos agentes citotóxicos, pode-se utilizar uma terceira linha hormonal a fim de preservar os pacientes dos efeitos colaterais da quimioterapia.

O uso de everolimo, um inibidor de tirosinoquinase da via intracelular de sinalização MTOR, em combinação com exemestano após falha da hormonioterapia, foi avaliado em estudo multicêntrico, duplo-cego randomizado, envolveu 724 mulheres em pós-menopausa com receptores de estrogênio positivos, HER-2-negativo, com câncer de mama avançado com recorrência ou progressão após terapêutica prévia com letrozol ou anastrozol. Uma análise interina da sobrevida global (SG), realizado em 46% dos eventos esperados não foi estatisticamente significativa (HR = 0,77 (IC95%: 0,57 - 1,04)). A segunda análise interina para sobrevida global mostrou um benefício de 4,4 meses (HR=0,89 (IC95%: 0,73 -1,10); p=0,1426), porém novamente sem significância estatística.(133, 134) A CONITEC deliberou sobre o uso de everolimo, não recomendando a sua incorporação no SUS, considerando que há apenas um estudo clínico, pequena magnitude do efeito primário - 4 meses de sobrevida livre de progressão, sem efeitos em sobrevida livre global -, alto impacto orçamentário e alta relação de custo-efetividade incremental.(135)

Em pacientes com condições clínicas suficientes, a quimioterapia paliativa pode ser indicada no caso de progressão tumoral na vigência da terapia hormonal. A terapia citotóxica (quimioterapia) é um tratamento bastante utilizado no tratamento das pacientes com doença avançada, metastática ou recidivada, principalmente naquelas com receptores hormonais negativos ou com receptores hormonais positivos que se tornaram refratárias à hormonioterapia e ainda naquelas com doença visceral ou com doença agressiva. Os fármacos com maior atividade no câncer de mama avançado são os antracíclicos (doxorubicina ou epirrubina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel), e outros agentes quimioterápicos possuem atividade em doença metastática, entre eles as capecitabina, gencitabina, metotrexato, 5-fluorouracila, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, irinotecano e outros quimioterápicos como ixabepilona, eribulina, nab-paclitaxel e doxorubicina lipossomal.(136-147). A ixabepilona e nab-paclitaxel não são registrado no Brasil.

A quimioterapia pode ser administrada como agente antineoplásico único (monoquimioterapia) ou em combinação (poliquimioterapia). Quando comparados, em revisão sistemática publicada em 2005, a combinação de agentes quimioterápicos foi associada a um aumento da taxa de resposta, aumento do tempo para progressão de doença e um pequeno benefício de sobrevida global (HR para morte de 0,88 IC 0,83-0,93), no entanto com um aumento expressivo da toxicidade.(148) Diversos estudos clínicos com fármacos mais modernos também falharam em demonstrar benefício de sobrevida e, quando mostraram, este benefício foi apenas de 2 a 3 meses.(138,149-151)

A poliquimioterapia deve ser utilizada em pacientes com doença rapidamente progressiva que necessitem de resposta objetiva rápida, a despeito da maior toxicidade proporcionada por esse tratamento. Fora destas condições, pacientes devem ser submetidos à monoterapia.

A duração da quimioterapia é foco de intenso debate; diversos estudos já demonstraram que a “quimioterapia de manutenção” pode prolongar a sobrevida livre progressão, porém não altera a sobrevida global.(152-155) Inexiste comprovação científica do benefício de quimioterapia paliativa após 2ª linha em termos de sobrevida global, mas uma 3ª linha pode ser considerada particularmente nas pacientes com boa resposta anterior e que mantenham *performance status* adequado com objetivos de paliar sintomas e retardar a progressão da doença.

O uso de trastuzumabe em pacientes com câncer de mama metastático foi analisado pela CONITEC, que considerou os dados disponíveis insuficientes para justificar a incorporação do trastuzumabe para a poliquimioterapia ou monoterapia do carcinoma de mama avançado(87). Posteriormente, foi avaliado em duas meta-análises. A da Cochrane foi publicada, avaliando o papel do uso de quimioterapia com trastuzumabe *versus* quimioterapia sem quimioterapia em pacientes com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2.(156) Esta publicação revisou sete ensaios clínicos, envolvendo 1.497 pacientes, com câncer de mama metastático HER2 positivo. A combinação do risco relativo para sobrevida global e sobrevida livre de progressão favoreceram o uso de trastuzumabe (RR = 0,82, IC 95% = 0,71 – 0,94, p = 0,004; RR = 0,61, IC 95% = 0,54 – 0,70, p < 0,00001, respectivamente), havendo uma diminuição de quase 20% no risco de mortalidade pela doença. Houve também aumento de complicações cardíacas, especialmente insuficiência cardíaca congestiva com o uso de trastuzumabe. Os ensaios clínicos que utilizaram um esquema de trastuzumabe com taxanos em primeira linha tiveram impacto significativo na sobrevida global. Não foi demonstrada evidência científica que embase o uso de trastuzumabe além da progressão e não há dados que embasem o benefício do uso deste medicamento em pacientes que tenham recidivado após o uso de trastuzumabe na quimioterapia prévia ou adjuvante.

Outro estudo avaliou também o acréscimo de trastuzumabe na quimioterapia ou na hormonioterapia *versus* quimioterapia ou hormonioterapia sem trastuzumabe em pacientes com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2.(157) Os autores identificaram sete trabalhos, relativos a cinco estudos clínicos, nos quais o trastuzumabe foi associado a antraciclina, paclitaxel, docetaxel, anastrozol ou letrozol. A conclusão dos autores é que a adição de trastuzumabe à quimioterapia determinou um aumento da sobrevida global (RR = 0,79, IC 95% = 0,65–0,96), o que não foi observado com a associação à hormonioterapia.

Por mais duas vezes, a CONITEC analisou demandas apresentadas para a incorporação do trastuzumabe para tratamento do câncer de mama avançado, apontando fragilidades metodológicas dos relatórios apresentados e continuando a questionar sobre os locais das metástases dos casos incluídos nos estudos e os resultados obtidos por localização das metástases. Até que, em uma nova avaliação (Relatório de Recomendação no 287 - Abril/2017, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_Trastuzumabe_CA_MamaMetastatico_SECRETARIO.pdf), recomendou a incorporação do trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, ficando nestas Diretrizes preconizada, em uso isolado ou associado, para a quimioterapia paliativa de 1ª linha de pacientes com carcinoma de mama com superexpressão de HER2 **e metástase(s) visceral(ais) que não exclusivamente cerebral.**

Os critérios de elegibilidade para quimioterapia paliativa de 1ª linha em esquema com trastuzumabe requer a observação das seguintes condições:

- Ausência de doença cardíaca sintomática;
- Fração de ejeção cardíaca igual ou superior a 55% demonstrada no mês anterior ao início da quimioterapia com trastuzumabe;
- Comorbidade(s) compatível(eis) com expectativa de vida para além de 6 meses.

Em mono ou poliquimioterapia paliativa de 1ª linha, a administração de trastuzumabe pode-se dar sob dois esquemas terapêuticos: uma dose inicial de 4mg/kg seguida de 2mg/kg semanal ou uma dose inicial de 8 mg/kg seguida de 6mg/kg a cada 3 semanas, mantendo-se o tratamento até que se verifique progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Para a poliquimioterapia paliativa, o trastuzumabe pode-se associar a paclitaxel, docetaxel, cisplatina, carboplatina, gencitabina, vinorelbina, capecitabina, 5-fluorouracila, doxorubicina, epirrubina, ciclofosfamida, metotrexato e outros antineoplásicos, compondo diferentes esquemas terapêuticos, inclusive aqueles preconizados nestas Diretrizes para a quimioterapia prévia e adjuvante (Tabela 2).

O lapatinibe é um inibidor reversível dos receptores da família das tirosinoquinases ErbB1 e ErbB2, administrado pela via oral. Em combinação com capecitabina, à progressão tumoral após o uso de trastuzumabe, não resultou em melhora da SG (HR 0,92; 95% CI, 0,58–1,46; $p = 0,72$).⁽¹⁵⁵⁾ Outro estudo de fase III, de uso em primeira linha e comparando lapatinibe e paclitaxel com paclitaxel, também não demonstrou benefício em SG.⁽¹⁵⁸⁾ Embora outro estudo com paclitaxel tenha demonstrado melhora em SG com a mesma combinação em primeira linha ⁽¹⁵⁹⁾ e uma meta-análise, que incluiu na análise final 4 ensaios clínicos, sendo 3 em primeira linha de tratamento, sobre o uso de lapatinibe em combinação com tratamento hormonal ou quimioterapia, tenha mostrado melhora da SG em favor do uso de lapatinibe⁽¹⁶⁰⁾, estes estudos têm sua importância reduzida.

O bloqueio duplo vertical com trastuzumabe e lapatinibe em pacientes com tumores HER-2 positivos e RH negativo após progressão em trastuzumabe resultou em aumento de SG⁽¹⁶¹⁾. Não houve benefício do uso de lapatinibe em paciente com doença sensível à hormonioterapia⁽¹⁶²⁾.

Assim, em virtude dos múltiplos medicamentos em estudo de segunda linha em investigação em tumores HER2 positivos em subgrupos distintos, deve-se aguardar a publicação de revisões sistemáticas com meta-análises a fim de se decidir sobre a melhor sequência de tratamento. Recente estudo de revisão sistemática e de análise econômica sobre o uso de trastuzumabe e de lapatinibe com IA concluiu que nenhuma das combinações é custo-efetiva em comparação com IA em monoterapia.⁽¹⁶³⁾

O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga em um domínio extracelular distinto do trastuzumabe e previne sua dimerização com HER3. O estudo CLEOPATRA avaliou a adição de pertuzumabe ao esquema de primeira linha em pacientes com câncer de mama metastático tratados com trastuzumabe e docetaxel. A avaliação de SG demonstrou um benefício de sobrevida de 37,6 meses [95% CI 34,3-NE (não podendo ser estimado)] no grupo placebo e não alcançado (95% CI 42,4-NE) no grupo pertuzumabe (HR=0,66, 95% CI 0,52-0,84; $p=0,0008$) em sua análise interina.⁽¹⁶⁴⁾ Na apresentação, em encontro de especialistas, da análise final da sobrevida global, relatou-se um ganho em caso de câncer de mama HER2-positivo metastático. As pacientes que receberam pertuzumabe tiveram um ganho de 15,7 meses de vida quando comparadas as que receberam apenas trastuzumabe associado ao docetaxel. Os dados finais reportados, após 385 mortes e um tempo mediano de seguimento de 50 meses, demonstraram um significativo aumento na sobrevida global no braço do pertuzumabe comparativamente ao braço placebo (56,5 meses *versus* 40,8 meses, HR=0,68, $p=0,0002$). O uso de pertuzumabe em associação com trastuzumabe e docetaxel não foi associado a uma maior incidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DVE) sintomática, nem à diminuição da fração de ejeção, em comparação com placebo associado

a trastuzumabe e docetaxel . Estes resultados de eficácia e segurança foram observados também na vida real, fora de estudo clínico.(165,165A)

A associação de pertuzumabe deve ser reservada para a quimioterapia paliativa de 1ª linha, em caso de pacientes elegíveis. Vale a pena notar que em torno de 10% dos pacientes do CLEOPATRA foram previamente expostos ao trastuzumabe, e um estudo recente do PHEREXA relatou benefícios muito menores da adição de pertuzumabe aos pacientes com câncer de mama metastático expostos ao trastuzumabe no tratamento de segunda linha.(165B)

A elegibilidade para quimioterapia paliativa de 1ª linha em esquema com pertuzumabe, que é associado ao trastuzumabe, requer a observação das mesmas condições estabelecidas para o uso do trastuzumabe sem pertuzumabe.

Em poliquimioterapia paliativa de 1ª linha, a administração de pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel aplica-se da seguinte forma, mantendo-se o tratamento até que se verifique progressão da doença:

- Pertuzumabe: uma dose inicial de 840mg – EV seguida de 420 mg – EV a cada 3 semanas, até a progressão de doença ou toxicidade inaceitável.
- Trastuzumabe: uma dose inicial de 4mg/kg – EV seguida de 2mg/kg semanal ou uma dose inicial de 8 mg/kg seguida de 6mg/kg a cada 3 semanas, até a progressão de doença ou toxicidade inaceitável, e
- Docetaxel – 75 mg/m² a cada 3 semanas – 4-6 ciclos.

O trastuzumabe-entansina (T-DM1) é o trastuzumabe ligado de forma covalente com a substância inibitória de microtúbulos DM1 (um derivado de maitansina) por meio do ligante tioéter estável MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). A entansina refere-se ao complexo DM1-MCC. A conjugação trastuzumabe-entansina confere seletividade às células tumorais com receptores HER-2 positivos, aumentando a veiculação da entansina nas células tumorais. O estudo EMILIA, de fase III, sobre a quimioterapia de segunda linha do câncer de mama avançado e em progressão após o uso de trastuzumabe em primeira linha, avaliou 991 pacientes para receber TDM-1 ou a combinação lapatinibe mais capecitabina. Com seguimento mediano de 19 meses, o estudo mostrou-se positivo em seu desfecho primário com diferença estatisticamente significativa em sobrevida global (SG: 30,9 *versus* 25,1 meses; HR=0,68; IC de 95%: 0,55-0,85; p< 0,001).(166)

O T-DM1 foi novamente pesquisado em outro estudo multicêntrico de fase III chamado TH3RESA2, que avaliou o papel do T-DM1 em pacientes com progressão de doença após duas ou mais linhas de terapias anti-HER2, incluindo trastuzumabe e lapatinibe. Nele, 602 pacientes foram randomizadas (2:1) para receberem T-DM1 ou terapia de escolha do investigador. O estudo se mostrou positivo para o seu desfecho primário, com aumento da sobrevida global no grupo T-DM1 (mediana 6,2 meses [IC 95% 5,59-6,87] *versus* 3,3 meses [2,89-4,14];HR=0,55; IC de 95%: 0,37-0,83; p= 0,003).(167)

Uma revisão sistemática que avaliou o papel do bloqueio duplo de HER2 com trastuzumabe e outros agentes como lapatinibe, pertuzumabe e T-DM1 no tratamento de doença metastática concluiu que, embora exista evidência que o duplo bloqueio possa ter efeito aditivo ou sinérgico, ainda são necessárias evidências mais robustas para definir quais as subpopulações que mais se beneficiam e qual o melhor sequenciamento destes medicamentos. Estudos de análise econômica são necessários para definir em quais cenários o bloqueio duplo é custo-efetivo.(168) Como mencionado anteriormente, a CONITEC, em sua reunião ordinária de novembro de 2017, recomendou a incorporação do pertuzumabe associado ao trastuzumabe para a quimioterapia paliativa de 1ª linha de pacientes com carcinoma de mama com superexpressão de HER2 e metástase(s) visceral(ais) que não exclusivamente cerebral. Disponibilizado o Relatório Final dessa incorporação, impor-se-á nova atualização destas Diretrizes.

A associação de bevacizumabe, um anticorpo monoclonal anti VEGF (fator de crescimento endotelial), quando administrado em combinação ao paclitaxel para pacientes com câncer de mama triplo negativo (RE, RP e HER-2 negativos) proporciona um aumento na taxa de resposta e na sobrevida livre de progressão de doença sem alterar de fato a sobrevida mediana global dessas pacientes.(169).

Assim, o uso de lapatinibe, bevacizumabe e trastuzumabe-entansina no tratamento do câncer de mama avançado (metastático ou recidivado), com indicação nos casos de progressão tumoral após o uso de trastuzumabe em pacientes com doença metastática devem ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade, custo-efetividade e, se possível, de custo-oportunidade.

Pacientes com metástase(s) óssea(s) devem receber o inibidor de osteólise, associadamente a efetivo tratamento sistêmico, e radioterapia quando indicada. Medicamentos dessa classe ajudam a reduzir a dor, a incidência de fraturas e hipercalcemia (170), entretanto deve-se atentar para a possibilidade de osteonecrose de mandíbula com uso prolongado de medicamento dessa classe farmacológica.

6 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Pacientes em tratamento paliativo devem ser monitorizados com exames de imagem (TC preferencialmente) para avaliação da resposta terapêutica nos sítios de doença a cada 6-12 semanas de tratamento com quimioterapia ou hormonioterapia. Em caso de doença estável ou resposta terapêutica, preconiza-se um total de 6-8 ciclos conforme a tolerância ao tratamento. Contudo, não há dado comprovado que defina o número de ciclos de quimioterapia a ser utilizado. Alguns autores sugerem a manutenção do tratamento enquanto houver benefício, respeitando-se a toxicidade, porém não há dados que justifiquem o tratamento de manutenção com melhora da sobrevida global. Pacientes sob hormonioterapia devem receber tratamento até a progressão da doença. Marcadores tumorais não são preconizados para avaliação de resposta. Pacientes em uso de quimioterapia ou hormonioterapia prévia devem ser monitorados com exame clínico.

6.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Pacientes que apresentaram qualquer tipo de intolerância à radioterapia, quimioterapia ou hormonioterapia (graus 3 e 4, de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Versão 4)(171) ou intolerância considerada grave devem ter a dose reduzida ou o tratamento suspenso. Este será retomado apenas quando a toxicidade regredir ou retornar para os graus 1 ou 2. Pacientes que não tolerarem doses reduzidas devem ter o tratamento suspenso. Essa conduta simplificada deve levar em conta o tratamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício atingido pelo paciente. Pacientes com evidência de progressão da doença devem ter seu tratamento suspenso e receber cuidados paliativos.

Trastuzumabe

Em relação à infusão do trastuzumabe, recomenda-se a observação clínica por 30 minutos após a administração das três primeiras doses do medicamento, pelo risco de reações adversas imediatas por hipersensibilidade. Sintomas como febre e calafrio podem ocorrer em 30% a 40% dos pacientes após a primeira administração de trastuzumabe, sendo menos comum nas administrações subsequentes. Podem ocorrer ainda náusea, vômitos, astenia, dor local, cefaleia, tontura, dispneia, hipotensão e erupção cutânea. Recomenda-se para estes pacientes o uso de medicamentos sintomáticos (anti-histamínicos e analgésicos)

e reduzir a velocidade de infusão do trastuzumabe. Reações infusionais graves são infrequentes (3 por 1.000 pacientes), podendo resultar em óbito (4 por 10.000 pacientes), e incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia e hipoxemia. Recomenda-se para estes pacientes a interrupção imediata do uso do trastuzumabe e medidas de suporte clínico apropriadas.

Deve ser realizado ecocardiograma antes do início do uso desse medicamento e a cada 3 meses de tratamento, e as condutas abaixo devem ser tomadas de acordo com os ecocardiogramas de monitoramento.

Para as pacientes assintomáticas(172):

- FE normal, porém redução absoluta menor que 16% em comparação ao exame pré-tratamento: continuar o tratamento;
- FE normal, com redução absoluta maior ou igual a 16% em comparação ao exame pré-tratamento: suspender e reavaliar a FE em 3-4 semanas;
- FE abaixo do limite inferior normal, com redução absoluta menor que 10%: manter o tratamento e reavaliar FE em 3-4 semanas;
- FE abaixo do limite inferior normal, com redução absoluta maior ou igual a 10%: suspender o tratamento e reavaliar FE em 3-4 semanas.

O tratamento suspenso pode ser reiniciado, se na reavaliação da FE houver critério para sua continuidade. Havendo interrupção do uso de trastuzumabe por intervalo igual ou superior a 6 semanas, por qualquer motivo, pode ser repetida a dose inicial.

Em caso de duas interrupções sucessivas, ou três em qualquer momento, o uso do medicamento deve ser permanentemente interrompido.

Em caso de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática com o uso do medicamento, o mesmo deverá ser permanentemente interrompido, independente dos valores de FE.

Tem sido observado nos pacientes com câncer de mama HER-2 positivo um risco maior do que o habitual de desenvolver metástase(s) no sistema nervoso central (SNC). O SNC é uma região santuário, não alcançado pela maioria dos medicamentos antineoplásicos usados na quimioterapia adjuvante. Se o paciente desenvolver metástase isolada no SNC durante a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, o tratamento precisa ser interrompido para o tratamento médico apropriado – cirurgia ou radioterapia. Se toda a lesão metastática tiver sido ressecada, proporcionando a chance de remissão em longo prazo, cabe ao médico oncologista definir se a quimioterapia adjuvante deve ser retomada de modo a completar período de uso do trastuzumabe originalmente programado. Se o paciente desenvolver metástase no SNC e em outro órgão durante a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, o uso deste medicamento deve ser interrompido e não reiniciado.

6.3 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Pacientes devem ser acompanhados ao término da adjuvância por 5 anos. O exame físico deve ser realizado a cada 3 a 6 meses para os primeiros três anos, a cada 6 a 12 meses para os seguintes 4 e 5 anos, e depois, anualmente. Para as mulheres que se submeteram à cirurgia conservadora da mama, a mamografia pós-tratamento deve ser obtida um ano após a mamografia inicial e pelo menos 6 meses após a conclusão da radioterapia. O uso de hemograma completo, dosagens bioquímicas séricas, cintilografia óssea, radiografia de tórax, US abdominal, TC, RM, PET-CT ou marcadores tumorais não é preconizado para acompanhamento de rotina em um paciente assintomático, sem achados específicos no exame clínico.

Pacientes com doença metastática devem ser acompanhados por exame de imagem nos sítios de doença a cada 3-6 meses, ou conforme necessidade clínica ou evidência de progressão.

7 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de câncer mamário devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

Os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

Conforme incluído na 23ª edição do Manual de Bases Técnicas – Oncologia, do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS), disponível em ftp://arpoador.datasus.gov.br/siasus/Documentos/APAC/Manual_Oncologia_23a_edicao.pdf, o uso de técnica de radioterapia intraoperatória (em dose única e antes do fechamento da ferida operatória), na sala cirúrgica e imediatamente adjuvante à exérese do tumor por mastectomia conservadora, pode ser autorizada, registrada e faturada conforme explicitado a seguir, até que se atualizem os procedimentos radioterápicos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS:

- a) No uso de radioterapia parcial da mama à base de elétrons, a autorização, o registro e o faturamento desse tipo de radioterapia, considerando-se a inexistência de procedimento correspondente com o equipamento de radioterapia intraoperatória à base de elétrons, podem-se fazer, até que os procedimentos radioterápicos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais sejam alterados, com o procedimento principal 03.04.01.029-4 - Radioterapia com acelerador linear de fótons e elétrons, guardando-se o máximo de 120 campos para a radioterapia externa do câncer de mama (Anexo II da Portaria SAS/MS 346, de 23/06/2008, e Anexo III do Manual) e os procedimentos secundários compatíveis necessários, com a utilização de uma só competência de uma única APAC, registrando-se as outras duas competências zeradas.
- b) Na segunda possibilidade técnica, considerando-se a inexistência de procedimento correspondente com o equipamento de radioterapia intraoperatória à base de fótons, a deliberação da CONITEC de não se incorporar a técnica de *Intrabeam* como procedimento específico na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS e até que os procedimentos radioterápicos desta Tabela sejam alterados, pode-se autorizar, registrar e faturar da radioterapia parcial da mama à base de fótons da mesma forma descrita acima para aquela à base de elétrons.

A adoção dos esquemas de quimioterapia comprovadamente estabelecidos para o tratamento do câncer de mama irá depender de experiência em cada instituição e seu corpo clínico, bem como a disponibilidade de determinados insumos. O uso de esquemas de alta complexidade devido ao potencial alto de complicações e efeitos colaterais de difícil controle não é preconizado nestas Diretrizes.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adultos com câncer de mama:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

03.04.02.013-3 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado (doença metastática ou recidivada) - 1ª Linha

03.04.02.014-1 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado (doença metastática ou recidivada) - 2ª Linha

03.04.02.041-9 - Poli-quimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha

03.04.02.042-7 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha

03.04.02.043-5 - Poliquimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha

03.04.02.044-3 - Quimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha

03.04.02.034-6 - Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) – 1ª linha

03.04.02.033-8 - Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) - 2ª linha

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOAJUVANTE/CITORREDUTORA) – ADULTO

03.04.04.002-9 - Quimioterapia do carcinoma de mama (prévia)

03.04.04.018-5 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio III (prévia)

03.04.04.019-3 - Hormonioterapia prévia do carcinoma de mama em estágio III (prévia)

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) – ADULTO

03.04.05.013-0 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estágio I clínico ou patológico

03.04.05.026-1 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio I (adjuvante)

03.04.05.029-6 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio I (adjuvante)

03.04.05.004-0 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estágio I clínico ou patológico

03.04.05.007- 5 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estágio II clínico ou patológico

03.04.05.027-0 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio II (adjuvante)

03.04.05.030-0 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio II (adjuvante)

03.04.05.012-1 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estágio II clínico ou patológico

03.04.05.006-7 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estágio III clínico ou patológico

03.04.05.028-8 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio III (adjuvante)

03.04.05.031-8 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio III (adjuvante)

03.04.05.011-3 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estágio III clínico ou patológico

Observação: A quimioterapia ou hormonioterapia paliativa do carcinoma de mama avançado - metastático ou recidivado – após o uso de duas linhas quimioterápicas ou de duas linhas hormonioterápicas, excluindo-se as quimioterapia e hormonioterapia adjuvantes, pode ser autorizada, na conformidade com estas Diretrizes, e, na falta de procedimento de quimioterapia ou de hormonioterapia com a linha correspondente, usar o procedimento de 2ª linha existente, em caso de solicitação de 3ª linha.

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.

Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; e o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos).

Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração de medicamento(s) (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico de câncer mamário e perfil clínico do doente (capacidade funcional, estadiamento, indicação clínica para tratamento), o esquema terapêutico e as doses diárias prescritas e fornecidas; a compatibilidade do registro dos procedimentos com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento do Mieloma Múltiplo, pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, pelo Trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e avançado, pelo Rituximabe para a quimioterapia do Linfoma Difuso de Grandes Células-B e do Linfoma Folicular e dos Dasatinibe e Nilotinibe para a quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica de adultos, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.(173)

8 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao tratamento do câncer mamário, notadamente no uso de medicamento antineoplásico.

9 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 122p.:il. color.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani, Parkin DM. Globocan 2002: câncer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No 5, version 2.0. IARC Press: Lyon, 2004
3. Donald A. Berry, Ph.D., Kathleen A. Cronin, Ph.D., Sylvia K. Plevritis, Ph.D., Dennis G. Fryback, Ph.D., Lauren Clarke, M.S., Marvin Zelen, Ph.D., et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer; N Engl J Med 2005; 353:1784-92
4. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. Epidemiol Rev. 1993;15(1):36-47. Review;
5. Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVoisi VA, Mostow ED, Goldenberg IS, White C. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1981; 67(2): 327.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, v.4/Instituto nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2010;

7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012.; CA Cancer J Clin. 2012;62(1):10. Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/ (Acesso em 26/03/2012).
8. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. Rio de Janeiro. INCA, 2015. 168 p.: il. color. Disponível em http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf. Acesso em 16/01/2018.
9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_DDT_CancerMama_final.pdf. Acesso em 16/01/2018.
10. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.:CD001877.DOI:10.1002/14651858.CD001877.pub5.
11. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR, et al.. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2002;94(15):1151.
12. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T; Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. CMAJ May 15, 2001 vol. 164 no. 10.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 3.2017-November 10,2017; Disponível em www.nccn.org. Acesso em 17/01/2018.
14. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10: 5367–5374.
15. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. PLoS Med 2010; 7: e1000279.
16. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER-2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 736–750.
17. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 1275–1281
18. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast Cancer Subtypes based on ER/OR and HER-2 expression : Comparison of Clinicopathologic Features and Survival . Clin Med Res. 2009 June; 7(1-2): 4-13.
19. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene recurrence score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. Breast Cancer Res Treat 2011; 127: 133–142.
20. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. J Clin Oncol 2009; 27: 1168–1176.
21. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 7a ed. West Sussex: Willey-Blackwell 2009. [Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM – Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro. Inca, 2012.xxv, 325p.]

- 21a. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual – Eight Edition. Chicago-IL. Springer, 2017. 983p.
22. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5287-312.
23. W. Han, H. Kim, J. Lee, K. Lee, H. Moon, E. Ko, et al. Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea; Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Republic of Korea. Value of preoperative staging of breast cancer patients using computed tomography to detect asymptomatic lung and liver metastasis. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 1105).
24. A. Goldhirsch, W. C. Wood, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thurlimann, H.-J. Senn & Panel Members. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 18: 1133–1144, 2007.
- 24a. Goldhirsch A, Winer EP, A. S. Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B & H.-J. Senn7 Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* 24: 2206–2223, 2013.doi:10.1093/annonc/mdt303 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755334/>. Acesso em 19/01/2018.
25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, Volume 378, Issue 9793, Pages 771 - 784, 27 August 2011.
26. Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para Utilização da Literatura Médica – Fundamentos para a prática clínica da medicina baseada em evidências. Porto Alegre, Artmed, 2006.
27. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366 (9503):2087.
28. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 1907; 46:1.
29. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981; 47:170.
30. Turner L, Swindell R, Bell WG, et al. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1981; 63:239.
31. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233.
32. Kearney TJ, Morrow M. Effect of reexcision on the success of breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:303.
33. Krag D, Weaver D, Ashikaga T et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941–946

34. Cox CE, Pendas S, Cox JM et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645–651.
35. Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *CMAJ* 2001; 165: 166–173.
36. Lucci A Jr, Kelemen PR, Miller C III et al. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 453–458.
37. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8:881.
38. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:208S.
39. Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. *ASCO* 2010; Abstract LBA505. *J Clin Oncol* 2010; 28:18s (suppl; abstr LBA505).
40. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:927.
41. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–933
42. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305: 569–575.
43. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14: 2013,297-305.
44. Joslyn SA. Patterns of care for immediate and early delayed breast reconstruction following mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115:1289.
45. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:17.
46. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88:1082
47. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2743.
48. Coates AS, Hürny C, Peterson HF, Bernhard J, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, et al (2000) Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*18(22):3768–3774
49. Lichter AS, Fraass BA, Yanke B. Treatment Techniques in the Conservative Management of Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol* 1992; 2:94.

50. Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1220.
51. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513–520.
52. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098–1107.
53. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jul 15;74(4):987-1001
54. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* 2010 Mar;94(3):264-73
55. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ, Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1784
56. R. Wolters, A.C. Regierer, L. Schwentner, V. Geyer, K. Possinger, R. Kreienberg, M.B. Wischnewsky, A. Wockel. A comparison of international breast cancer guidelines – Do the national guidelines differ in treatment recommendations? *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 48 (2012) 1–11
57. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials; *Lancet* 2012 Feb; 379 (9814) 423-44;
58. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 365, Issue 9472, 1687-1717, 2005;
59. Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005212. DOI: 10.1002/14651858.CD005212.pub2
60. Pico C, Martin M, Jará C. et al. On behalf of the GEICAM Group. Epirubicin–cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. *Annals of Oncology* 15: 79–87, 2004
61. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, Sainsbury R. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 369:1711, 2007
62. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen.. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):509.
63. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(19):1793.

64. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(17):1262.
65. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5);
66. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*, Volume 381, Issue 9869, Pages 805 - 816, 9 March 2013 doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1]
67. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012 Feb; 379(9814) 423-44.
68. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD004421.
69. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5381.
70. Stephen Jones, Frankie Ann Holmes, Joyce O'Shaughnessy, Joanne L. Blum, Svetislava J. Vukelja, Kristi J. McIntyre, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *JCO* March 10, 2009 vol. 27 no. 8 1177-1183.
71. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:5664.
72. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:805.
73. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1845.
74. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2302.
75. The Breast Cancer Intergroup of North America. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, Volume 374, Issue 9707, Pages 2055 - 2063, 19 December 2009.
76. Caroline Lohrisch, Charles Paltiel, Karen Gelmon, Caroline Speers, Suzanne Taylor, Jeff Barnett, and Ivo A. Olivotto. Impact on Survival of Time From Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin oncol* VOLUME 24 NUMBER 30 OCTOBER 20 2006
77. Carlos Jara Sánchez, Amparo Ruiz, Miguel Martín, Antonio Antón, Blanca Munárriz, Arrate Plazaola, José Schneider, Purificación Martínez del Prado, Emilio Alba and Antonio Fernández-Aramburo. Influence of Timing of Initiation of Adjuvant Chemotherapy Over Survival in Breast Cancer: A Negative Outcome Study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). *Breast cancer research and treatment*. Volume 101, Number 2 (2007), 215-223, DOI: 10.1007/s10549-006-9282-0

78. Thurman SA, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman R, Silver B, Harris JR, Recht A. Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(1):152.
79. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK, et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA*. 2004;291(16):1972.
80. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, Hynes NE, Andrews GC, Sela M, et al. The ErbB-2/HER-2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(9):4995.
81. Petit AM, Rak J, Hung MC, Rockwell P, Goldstein N, Fendly B, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol*. 1997;151(6):1523.
82. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greaux V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD, Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659.
83. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673.
84. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkö S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jääskeläinen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J, FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(8):809.
85. Marc Spielmann, Henri Roché, Thierry Delozier, Jean-Luc Canon, Gilles Romieu, Hugues Bourgeois, et al. Trastuzumab for Patients With Axillary-Node-Positive Breast Cancer: Results of the FNCLCC-PACS 04 Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:6129-6134.
86. Luca Gianni, Wolfgang Eiermann, Vladimir Semiglazov, Alexey Manikhas, Ana Lluch, Sergey Tjulandin, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377–84.
87. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Abril 2012. Consultado em julho 2013. Disponível em: www.conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe_caavancado_final.pdf
88. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J, Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273.
89. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006243.

90. Marion Procter, Thomas M. Suter, Evandro de Azambuja, Urania Dafni, Veerle van Dooren, Susanne Muehlbauer, et al. Longer-Term Assessment of Trastuzumab-Related Cardiac Adverse Events in the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28:3422-3428.
91. H. B. Muss, D. L. Berry, C. Cirincione, M. Theodoulou, A. Mauer, H. Cohen, A. H. Partridge, L. Norton, C. A. Hudis, E. P. Winer, North American Breast Cancer Intergroup. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 and older: Results of CALGB/CTSU 49907. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 507)
92. Jennifer J. Griggs, Pamela B. Mangu, Holly Anderson, Edward P. Balaban, James J. Dignam, William M. Hryniuk, Vicki A. Morrison, T. May Pini, Carolyn D. Runowicz, Gary L. Rosner, Michelle Shayne, Alex Sparreboom, Lara E. Sucheston, and Gary H. Lyman. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *ASCO GUIDELINES*
93. BYRD BF Jr, BAYER DS, ROBERTSON JC, STEPHENSON SE Jr. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. *Ann Surg* 1962; 155:940.
94. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283.
95. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008; 14:250.
96. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271:1905.
97. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008; 26:814.
98. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24:1940.
99. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004; 100:2512.
100. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; :96.
101. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:188.
102. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26:778.
103. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24:2019.
104. Gary H. Lyman, Armando E. Giuliano, Mark R. Somerfield, Al B. Benson III, Diane C. Bodurka, Harold J. Burstein, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703.

105. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, Ozbek U, Soran A, Johnson RR, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. *Cancer* 2010; 116:1431.
106. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79 Suppl 1:S19.
107. Walker LG, Eremin JM, Aloysius MM, Vassanasiri W, Walker MB, El-Sheemy M, et al. Effects on quality of life, anti-cancer responses, breast conserving surgery and survival with neoadjuvant docetaxel: a randomised study of sequential weekly versus three-weekly docetaxel following neoadjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in women with primary breast cancer. *BMC Cancer* 2011; 11:179.
108. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs*. 2011;22(2):128.
109. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3351.
110. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377.
111. Bozovic-Spasojevic I, Azim HA Jr, Paesmans M, Suter T, Piccart MJ, de Azambuja E. Neoadjuvant anthracycline and trastuzumab for breast cancer: is concurrent treatment safe? *Lancet Oncol*. 2011;12(3):209.
- 111A. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortés J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 24(9):2278-84, 2013.
- 111B. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, Starosławska E Haba-Rodriguez J, Im S-A, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 17(6): 791-800, 2016.
- 111C. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero J-M, Verrill M, Colomer M, Vieira C, Werner TL, Douthwaite H, Bradley D, Waldron-Lynch M, Kiermaier A, Eng-Wong J, Dang C. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study . *Ann Oncol* 29(3): 646–653, 2018.
- 111D. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, Eng-Wong J, Kirk S, Cortés J. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018; 89:27-35.

- 111E. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):115-126.
112. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244.
113. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, Mauriac L, Ellis M, Lassus M, Chaudri-Ross HA, Dugan M, Borgs M, Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*. 2001;12(11):1527.
114. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, Tulusan AH, Jänicke F, Bastert G, et al . Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer*. 2008;8:62.
115. Harry D. Bear, M.D., Ph.D., Gong Tang, Ph.D., Priya Rastogi, M.D., Charles E. Geyer, Jr., M.D., André Robidoux, M.D., James N. Atkins, M.D., et al. Bevacizumab Added to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Câncer. *N Engl J Med* 2012;366:310-20.
116. Morrow M, Burstein HJ, Harris JR. Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology/editors Vincent T. DeVita Jr., Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg. EUA: Wolters Kluwer Health, 2015. p:1117-1165.
117. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2197.
118. ESMO guidelines; 1.Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 514–520.
119. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2): 343.
120. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology*. 2005;69(6):471-7. Epub 2006 Jan 12;
121. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women *Cancer Treatment Reviews* 39(2013)457–465;
122. Lonning PE, Bajetta E, Murray R, Tubiana-Hulin M, Eisenberg PD, Mickiewicz E, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18: 2234–44.
123. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1285.
124. Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *British Journal of Cancer* (2004) 90, 590–594.

125. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:1605.
126. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20:3396.
127. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:3386.
128. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008; 26:1664.
129. Bertelli G, Garrone O, Merlano M, Occelli M, Bertolotti L, Castiglione F, et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology* 2005; 69:471.
130. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano ÁG, Lück HJ, Tjan-Heijnen VC, Tanner M, Aapro M. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treatment Reviews* 39(2013)457–465;
131. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008; 26:1664–70;
132. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1605–13.]
133. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TANDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5529.
134. Piccart M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER-2-) advanced breast cancer (BC): overall survival results from BOLERO-2. Oral Presentation Abstract #LBA1. *Adv Ther.* 2013 Oct; 30(10):870-84. European Breast Cancer Conference (EBCC-9), 2014, Glasgow, Scotland.
135. Brasil. Ministério da Saúde Relatório No 91 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Dezembro 2013. Portaria No. 4 SCTIE/MS, de 29 de janeiro de 2014. Consultado em setembro 2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2014/Everolimo-CMama-final.pdf>.
136. Vassilomanolakis M, Koumakis G, Demiri M, et al. Vinorelbine and cisplatin for metastatic breast cancer: a salvage regimen in patients progressing after docetaxel and anthracycline treatment. *Cancer Invest* 2003; 21(4): 497–504;

137. Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92(9): 2267–2272;
138. Martin M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(3): 219–225;
139. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7794–7803;
140. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 1999; 35(8): 1194–1201;
141. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1413–1424;
142. Ixabepilone in Combination with Capecitabine and as Monotherapy for Treatment of Advanced Breast Cancer Refractory to Previous Chemotherapies. *Clin Cancer Res* 2008;14:4378-4384.
143. Cortes J, O’Shaughnessy J, Loesch D, et al. EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician’s Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet*, Volume 377, 9769, 914 – 923.
144. O’Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al ;CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* (2004) 15 (3): 440-449.
145. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *JCO* August 1, 2009 vol. 27 no. 22 3611-3619
146. Norris B, Pritchard KI, James K, Myles J, Bennett K, Marlin S, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21:588.
147. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:440.
148. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;
149. Norris B, Pritchard KI, James K, Myles J, Bennett K, Marlin S, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol* 2000; 18:2385.
150. O’Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20:2812.

151. Muss HB, Case LD, Richards F 2nd, White DR, Cooper MR, Cruz JM, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med* 1991; 325:1342.
152. Cocconi G, Bisagni G, Bacchi M, Buzzi F, Canaletti R, Carpi A, et al. A comparison of continuation versus late intensification followed by discontinuation of chemotherapy in advanced breast cancer. A prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.). *Ann Oncol* 1990; 1:36.
153. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29:2144.
154. Gregory RK, Powles TJ, Chang JC, Ashley S. A randomised trial of six versus twelve courses of chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 1997; 33:2194.
155. Ackland SP, Anton A, Breitbach GP, Colajori E, Tursi JM, Delfino C, et al. Dose-intensive epirubicin-based chemotherapy is superior to an intensive intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil regimen in metastatic breast cancer: a randomized multinational study. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 15;19(4):943-53.
156. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355 (26): 2733-43, 2006].
157. Balduzzi S, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane Collaboration. Published in The Cochrane Library 2014. Disponibilizada Online em junho 2014).
158. Zhu ZL et al. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(12):7111-7116.
159. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al.: Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26 (34): 5544-52, 2008.
160. Guan Z1, Xu B, DeSilvio ML, Shen Z, Arpornwirat W, Tong Z, Lorvidhaya V, Jiang Z, Yang J, Makhson A, Leung WL, Russo MW, Newstat B, Wang L, Chen G, Oliva C, Gomez H. Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):1947-53.
161. Blackwell KL1, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, Ellis C, Florance A, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2585-92.
162. Engel T, Botrel A, Paladini L, Clark OAC. Lapatinib plus chemotherapy or endocrine therapy (CET) versus CET alone in the treatment of HER-2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis.
163. Fleeman N, Bagust A, Boland A, Dickson R, Dundar Y, Moonan M, Oyee J, Blundell M, Davis H, Armstron A, Thorp N. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2011;15(42):1-93, iii-iv.

164. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):461-71.
165. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(8):724-34.
- 165A. De Placido S, Giuliano M, Schettini F, Von Arx C, Buono G, Riccardi F, Cianniello D, Caputo R, Puglisi F, Bonotto M, Fabi A, Bilancia D, Ciccarese M, Lorusso V, Michelotti A, Bruzzese D, Veneziani BM, Locci M, De Laurentiis M, Arpino G. Human epidermal growth factor receptor 2 dual blockade with trastuzumab and pertuzumab in real life: Italian clinical practice versus the CLEOPATRA trial results. *Breast*. 2018; 38:86-91.
- 165B. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, Ruiz ACS, Lang I, Tomasello G, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab plus capecitabine with or without pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who experienced disease progression during or after trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol* (2017) 35(26):3030–8.
166. Verma S, Miles D, Gianni L, et al.: Trastuzumab emtansine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367 (19): 1783-91, 2012.
167. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al: Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:689-99, 2014
168. Kümler H, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2014 Mar;40(2):259-70.
169. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2666.
170. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88:1082
171. Institute NC. Common Toxicity Criteria Adverse Events version 4.0 (CTCAEv4.0). [cited: 10/10/2012]; Available from: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE>
172. Martín M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sáenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist*. 2009 Jan;14(1):1-11. Epub 2009 Jan 21.
173. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI. Setembro de 2015. 21ª ed. 135p. Disponível em http://sia.datasus.gov.br/documentos/listar_ftp_apac.php

APÊNDICE

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a versão anterior destas Diretrizes, foi realizada busca de artigos nas bases de dados Medline/Pubmed e Cochrane para opções terapêuticas do câncer de mama.

Em 25/03/2014, foi realizada busca no Medline/Pubmed com a seguinte estratégia: “*Breast Neoplasms/therapy*”[Mesh], limitando-se para revisões sistemáticas e meta-análises, publicações dos últimos 10 anos, língua inglesa; foram obtidos 1.437 resultados.

No Embase, foi realizada a busca com a seguinte estratégia: ‘breast tumor’/exp AND ‘therapy’/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2004-2014]/py; foram obtidos 2.407 resultados.

Na base Cochrane, busca em 25/03/2014 com a expressão “Breast Cancer” identificou 106 revisões sistemáticas da Cochrane, sendo 29 diretamente relacionadas ao tema destas Diretrizes e selecionadas para leitura.

Os artigos foram organizados nos seguintes grupos: epidemiologia, fatores de risco, cirurgia, radioterapia, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia paliativa, hormonioterapia adjuvante, hormonioterapia neoadjuvante e hormonioterapia paliativa.

As referências dos estudos localizados pela estratégia de busca inicial foram analisadas com vistas a localizar outros estudos relevantes. Foram excluídos estudos que não correspondiam aos critérios das estratégias de busca, avaliando terapias complementares e métodos ou agentes terapêuticos não aprovados no Brasil; excluíram-se estudos com graves problemas metodológicos, bem como estudos com desfechos não clínicos ou não orientados para o paciente. Foram ainda consultados livros-textos, manuais de tratamento, diretrizes terapêuticas e documentos de consensos de sociedades de especialidades médicas nacionais e internacionais e envolvidas com o tratamento do câncer de mama.

Publicações sugeridas à Consulta Pública nº 20/SAS/MS, de 3 de novembro de 2014, foram incorporadas, porém resumos apresentados em congressos não foram aceitos como forma de publicação adequada para fins de recomendação.

Atualizam-se nesta versão, as diretrizes do Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil (disponíveis em http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf), avaliadas e recomendadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Relatório de Recomendação No 160, de outubro/2015 (disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_DDT_CancerMama_final.pdf), bem como a avaliação procedida pela Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) sobre o rastreamento mamográfico (Relatório de Recomendação No 178 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC), de outubro de 2015, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Rastreamento_Mamografia_final.pdf), todos acessados em 16/01/2018.

A presente também versão incorpora as recomendações da CONITEC, especificamente quanto ao uso do trastuzumabe na quimioterapia do câncer de mama metastático (Relatório de Recomendação No 287, de abril/2017, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_

Trastuzumabe_CA_MamaMetastatico_SECRETARIO.pdf) e à radioterapia intraoperatória (Relatório de Recomendação No 228, de setembro/2016, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Radioterapia_TumorMama_final.pdf), já incluída nas Diretrizes por meio da Portaria no 1.354/SAS/MS, de 4 de outubro de 2016.

Também foram incluídas uma atualização de um consenso de especialistas (referência 24a) e de estadiamento (referência 21a) e atualizadas as referências sobre os dados epidemiológicos no Brasil (referência 1), as diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama (referências 8 e 9), os *guidelines* da NCCN (referência 13) e um livro-texto (referência 116).

Em sua reunião ordinária de novembro de 2017, a CONITEC recomendou a incorporação do pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel para a quimioterapia paliativa de 1ª linha de pacientes com carcinoma de mama com superexpressão de HER2 e metástase(s) visceral(ais) que não exclusivamente cerebral. Disponibilizado o Relatório Final dessa incorporação (http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_PertuzumabeTrastuzumabe_CA_Mama.pdf), impôs-se a presente atualização destas Diretrizes, que atualizou uma referência (165) e inclui cinco referências (111A, 111B, 111C, 111D, 111E, 165A e 165B).

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Sandro José Martins (SAS)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Ana Carolina de Freitas Lopes
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

André Tesaimer Brunetto
Gustavo Henrique Gomes Advíncula
Marta Nassif Pereira Lima
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Bárbara Corrêa Krug
Karine Medeiros Amaral



DDT Adenocarcinoma de Próstata

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 498, DE 11 DE MAIO DE 2016.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso de suas atribuições;

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata.

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o adenocarcinoma de próstata no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as diretrizes diagnósticas e terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formuladas dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SCTIE/MS no 33, de 28 de outubro de 2015; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS) e do Departamento de Regulação, Avaliação e Controle (DTAC/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas –Adenocarcinoma de Próstata.

Parágrafo único. As Diretrizes de que trata este artigo, que contêm o conceito geral do adenocarcinoma de próstata, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do adenocarcinoma de próstata.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Ficam incluídos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS os procedimentos 03.04.04.020-7 - Hormonioterapia prévia à radioterapia externa do adenocarcinoma de próstata e 03.04.05.034-2 – Hormonioterapia adjuvante à radioterapia externa do adenocarcinoma de próstata, conforme a seguir:

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, com efeitos operacionais nos sistemas de informações do SUS para a competência seguinte à da sua publicação.

Art. 6º Fica revogado o Anexo da Portaria no 421/SAS/MS, de 25 de agosto de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 164, de 26 de agosto de 2010, seção 1, páginas 86-88.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PROCEDIMENTO:	03.04.04.020-7 - HORMONIOTERAPIA PRÉVIA À RADIOTERAPIA EXTERNA DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA
Descrição:	Consiste na hormonioterapia prévia ou concomitante à radioterapia externa do adenocarcinoma de próstata de risco intermediário ou alto. Quando prévia, duração máxima de 3 (três) meses; quando concomitante, duração máxima de 6 (seis) meses. Sem supressão androgênica cirúrgica.
Complexidade:	AC - Alta Complexidade
Modalidade:	01 – Ambulatorial
Instrumento de Registro:	06 - APAC (Proc. Principal)
Tipo de Financiamento:	06 - Média e Alta Complexidade (MAC)
Valor Ambulatorial SA:	301,50
Valor Ambulatorial Total:	301,50
Valor Hospitalar SP:	0,00
Valor Hospitalar SH:	0,00
Valor Hospitalar Total:	0,00
Atributo Complementar:	009 - Exige CNS, 014 - Admite APAC de Continuidade, 022 - Exige registro na APAC de dados complementares.
Sexo:	Masculino
Idade Mínima:	19 anos
Idade Máxima:	130 anos
Quantidade Máxima:	1
CBO:	225121
CID:	C61
Habilitação:	1706 - UNACON, 1707 - UNACON com serviço de radioterapia, 1708 - UNACON com serviço de hematologia, 1709 - UNACON com serviço de oncologia pediátrica, 1712 - CACON, 1713 - CACON com serviço de oncologia pediátrica, 1716 - Serviço de Oncologia Clínica de Complexo hospitalar.
Serviço / Classificação:	132 - Serviço de Oncologia - 003 - Oncologia clínica
Renases:	122 Tratamento Oncológico: Quimioterapia Prévia Neoadjuvante ou Citorredutora em Adultos

PROCEDIMENTO:	03.04.05.034-72 - HORMONIOTERAPIA ADJUVANTE À RADIOTERAPIA EXTERNA DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA
Descrição:	Consiste na hormonioterapia pós-radioterapia externa do adenocarcinoma de próstata de risco intermediário ou alto. Duração máxima de 36 (trinta e seis) meses, incluindo os 6 (seis) meses de hormonioterapia concomitante à radioterapia externa, se houve. Sem supressão cirúrgica.
Complexidade:	AC - Alta Complexidade
Modalidade:	01 – Ambulatorial
Instrumento de Registro:	06 - APAC (Proc. Principal)
Tipo de Financiamento:	06 - Média e Alta Complexidade (MAC)
Valor Ambulatorial SA:	301,50
Valor Ambulatorial Total:	301,50
Valor Hospitalar SP:	0,00
Valor Hospitalar SH:	0,00
Valor Hospitalar Total:	0,00
Atributo Complementar:	009 - Exige CNS, 014 - Admite APAC de Continuidade, 022 - Exige registro na APAC de dados complementares.
Sexo:	Masculino
Idade Mínima:	19 anos
Idade Máxima:	130 anos
Quantidade Máxima:	1
CBO:	225121
CID:	C61
Habilitação:	1706 - UNACON, 1707 - UNACON com serviço de radioterapia, 1708 - UNACON com serviço de hematologia, 1709 - UNACON com serviço de oncologia pediátrica, 1712 - CACON, 1713 - CACON com serviço de oncologia pediátrica, 1716 - Serviço de Oncologia Clínica de Complexo hospitalar.
Serviço / Classificação:	132 - Serviço de Oncologia - 003 - Oncologia clínica
Renases:	117 Tratamento Oncológico: Quimioterapia Adjuvante Profilática em Adultos

ANEXO

ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase e Cochrane.

Na base MEDLINE/PubMed, a busca foi realizada no dia 04/11/2013 utilizando a seguinte estratégia: termos “Prostatic Neoplasms/diagnosis”[Mesh] OR “Prostatic Neoplasms/diet therapy”[Mesh] OR “Prostatic Neoplasms/drug therapy”[Mesh] OR “Prostatic Neoplasms/radiotherapy”[Mesh] OR “Prostatic Neoplasms/surgery”[Mesh] OR “Prostatic Neoplasms/therapy”[Mesh] e restrição aos limites meta-análises, humanos e inglês, resultando em 239 estudos. Foram selecionados 22 artigos. A mesma estratégia foi realizada com a utilização dos limites de ensaios clínicos de fase III, resultando em 312 artigos. Foram selecionados cinco artigos.

Na base Embase, a busca foi realizada em 04/11/2013 utilizando a seguinte estratégia: termos “prostate cancer’/exp/mj” OR “prostate adenocarcinoma’/exp/mj” OR “prostate tumor’/exp/mj” AND “cancer therapy’/exp/mj” AND “surgery’/exp/mj” e restrição aos mesmos limites do MEDLINE/PubMed, resultando em 222 estudos. Foram selecionados 26 artigos. A mesma estratégia foi realizada com a utilização dos limites de ensaios clínicos de fase III, resultando em 36 artigos. Não houve inclusão de artigos.

Na biblioteca Cochrane, a busca foi realizada em 04/11/2013, com a expressão “prostatic neoplasm”, e foram localizadas 33 revisões sistemáticas sobre o assunto, das quais seis foram selecionadas.

Foram selecionados meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos publicados após as revisões relativos a prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer de próstata. Foram excluídos artigos não relacionados ao assunto e estudos cujos desfechos não tivessem relevância clínica.

Em 26/11/2015, foi realizada atualização da busca na literatura com a utilização dos mesmos critérios de seleção da busca anterior. Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia (“Prostatic Neoplasms/diagnosis”[Mesh] OR “Prostatic Neoplasms/diet therapy”[Mesh] OR “Prostatic Neoplasms/drug therapy”[Mesh] OR “Prostatic Neoplasms/radiotherapy”[Mesh] OR “Prostatic Neoplasms/surgery”[Mesh] OR “Prostatic Neoplasms/therapy”[Mesh]) Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, From 2013/11/04, Humans, English, tendo sido localizados 310 estudos. A mesma estratégia foi realizada com a utilização dos limites de ensaios clínicos de fase III e ensaios clínicos randomizados (ECRs), resultando em 284 artigos. Dessas buscas, cinco artigos foram incluídos nestas Diretrizes.

Na Embase, utilizou-se a estratégia ‘prostate cancer’/exp/mj OR ‘prostate adenocarcinoma’/exp/mj OR ‘prostate tumor’/exp/mj AND ‘cancer therapy’/exp/mj AND ‘surgery’/exp/mj AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [4-11-2013]/sd, tendo sido localizados seis estudos. A mesma estratégia foi realizada com a utilização dos limites de ensaios clínicos controlados e ECRs, resultando em 10 artigos. Dessas buscas, nenhum artigo foi selecionado.

Também foi realizada busca na biblioteca Cochrane com a estratégia “prostatic neoplasm in title, abstract, keywords , publication year from 2013 to 2015 in Cochrane Reviews”, tendo sido localizados sete artigos. Não houve inclusão de novos artigos.

Os critérios de seleção dos artigos foram os mesmos da busca anterior, e outros artigos de conhecimento dos autores foram incluídos. A atualização da busca resultou na inclusão de oito novas referências.

Outros artigos considerados relevantes pelos autores foram também considerados, além de diretrizes clínicas de sociedades internacionais de especialistas e livro-texto de cancerologia.

No total, 139 referências estão referidas nestas Diretrizes.

2 INTRODUÇÃO

Por sua predominância (mais de 95% dos casos), o adenocarcinoma de próstata tem como sinônimo “câncer de próstata” e representa um problema de saúde pública. Sua incidência encontra-se em forte elevação devido ao efeito combinado do envelhecimento da população, da melhoria da sensibilidade das técnicas diagnósticas e da difusão do uso da medida sérica do antígeno prostático específico (PSA). Paralelamente, observa-se uma diminuição de sua taxa de mortalidade devido à melhoria da eficácia dos tratamentos (1). A taxa de crescimento tumoral dessa neoplasia varia de muito lenta a moderadamente rápida, e, dessa forma, alguns pacientes podem ter sobrevida prolongada mesmo após desenvolverem metástases à distância. Como a idade média em que ocorre o diagnóstico é de 68 anos, muitos pacientes, especialmente aqueles com doença localizada, provavelmente morrerão por outras causas (2).

Para o Brasil, para 2016 e 2017, foram estimados 61.200 casos novos de câncer de próstata, o que corresponde a um risco estimado de 61,82 casos novos a cada 100 mil homens. É o tumor mais frequente no sexo masculino, à frente de qualquer outro tipo de neoplasia, exceto os tumores não melanocíticos de pele. É considerado o segundo câncer mais comum na população masculina no mundo, com aproximadamente 70% dos casos diagnosticados em regiões mais desenvolvidas. No Brasil, há diferenças regionais marcantes em sua incidência, com maior concentração nas regiões Sul e Sudeste. (3)

Há três fatores de risco bem definidos para o câncer de próstata: idade, história familiar e tipo individual negro. Outros fatores também são considerados, mas todos de menor relevância (4).

A mortalidade por esse tipo de neoplasia apresenta um perfil ascendente semelhante ao da incidência no Brasil, embora sua magnitude seja mais baixa. Pode ser considerado um câncer de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente. Programas de controle da doença são aplicáveis para a redução da mortalidade, mas os métodos de rastreamentos atuais, como a dosagem do PSA, não demonstraram, até o momento, benefício consistente na redução da mortalidade pela doença.

Estratégias de prevenção foram estudadas para diminuir a incidência do câncer de próstata. As evidências do uso de medicamentos que bloqueiam a conversão da testosterona, com o objetivo de prevenir a neoplasia prostática, ainda não são consistentes. Dois estudos – *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) e *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE) – avaliaram essa estratégia utilizando a finasterida e a dutasterida, respectivamente, na tentativa de reduzir a incidência de tumores de próstata (5,6). Os resultados do estudo PCPT mostraram uma redução significativa (24,8%) na prevalência desses tumores no período de 7 anos, para o grupo tratado com finasterida. Entretanto, ocorreu um aumento significativo na incidência de tumores de alto grau [escore de Gleason 7-10 – ver a legenda (c) na Tabela 1] no grupo finasterida. No estudo REDUCE, a dutasterida foi associada a uma redução de risco relativo de 22,8% ($p < 0,001$). Nos primeiros 2 anos, não houve diferença significativa na incidência de tumores com escore de Gleason 8-10, porém no terceiro e no quarto anos ocorreram 12 casos com escore de Gleason 8-10 no grupo dutasterida e um caso no grupo placebo ($p = 0,003$). Não houve diferença de mortalidade global entre os dois grupos (6).

Uma revisão sistemática da Cochrane (7) avaliou a eficácia dos inibidores da 5-alfa-redutase na prevenção do câncer prostático, em um total de mais de 41 mil indivíduos. Ocorreu uma redução relativa de risco de 26% na prevalência dessa neoplasia nos indivíduos tratados, mas com 0,55-1,0 no intervalo de confiança de 95% (IC 95%), com redução absoluta de 2,9% (6,3% versus 9,2%). Com relação à mortalidade global e àquela relacionada ao câncer de próstata, os ensaios não produziram diferenças entre os grupos tratados e placebo.

Portanto, os inibidores da 5-alfa-redutase diminuem a incidência de neoplasias prostáticas malignas. Entretanto, não se sabe se isso pode ter algum efeito na mortalidade pelo câncer de próstata. Além disso, o aumento de tumores de grau indiferenciado associado ao uso desses medicamentos é algo relevante e ainda não bem explicado. Dessa forma, ainda não há evidência suficiente para indicar o seu uso na prevenção do câncer prostático.

Outras medidas preventivas foram analisadas para a prevenção do câncer de próstata. O *The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT) comparou o uso de selênio e vitamina E, isoladamente ou em conjunto, com placebo em mais de 35 mil homens, com o objetivo de prevenir o câncer de próstata. Não houve diminuição da incidência dessa neoplasia nos grupos tratados; ao contrário, observou-se aumento significativo de câncer de próstata no grupo que usou vitamina E (8). Também não há evidências de que medidas como exposição solar e uso de vitaminas, licopeno, anti-inflamatórios não esteroidais e estatinas possam prevenir o aparecimento de neoplasia prostática (9-12).

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)

- C61 – Neoplasia maligna da próstata
- D75 – Carcinoma *in situ* da próstata

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO/DETECÇÃO PRECOCE

O rastreamento populacional do câncer de próstata é um dos tópicos mais discutidos e controversos relacionados a essa neoplasia maligna, sendo motivo de debate constante. Apesar de ser facilmente posto em prática pela dosagem do PSA e realização do toque retal, sua validade como método para diagnóstico de neoplasias em estágios precoces e consequente diminuição da mortalidade ainda é muito questionada. O risco de um homem ter um câncer de próstata diagnosticado durante a vida é de 16%, dado que demonstra a prevalência dessa neoplasia no homem, mas o risco de mortalidade por câncer de próstata é de apenas 3,4%, o que reafirma a sua indolência em uma grande proporção dos casos(13). Há preocupação quanto ao excesso de diagnósticos e de supertratamentos.

Os ensaios clínicos mais importantes já publicados, Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) e European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), e suas respectivas atualizações apresentam resultados conflitantes quanto ao benefício dessa intervenção na mortalidade por câncer de próstata (14-19).

As diretrizes mais recentes da Associação de Urologia Americana (*American Urological Association, AUA*) trouxeram mudanças importantes nas condutas de rastreamento que utilizam o PSA para o diagnóstico de câncer de próstata. Baseando-se nos ensaios clínicos que fundamentaram essas diretrizes, somente os pacientes com idade entre 55 e 69 anos deveriam ser considerados para o rastreamento, após exposição dos benefícios e riscos de tal procedimento. A entidade recomenda, ainda, que pacientes com história familiar de câncer de próstata e da raça negra devem começar a avaliação a partir dos 40 anos (20).

No Brasil, o Ministério da Saúde, em suas diretrizes, não recomenda o rastreamento populacional, pois considera que não há evidências de que o tratamento de tumores em estádios iniciais tenha uma efetividade que supere os riscos dos efeitos adversos causados pelo tratamento da doença (21).

Atualmente, a principal recomendação quanto à realização do PSA como ferramenta para o rastreamento do câncer de próstata é de que a decisão seja individualizada e compartilhada com o homem, considerando os benefícios e as consequências de um diagnóstico precoce e as opções de tratamento (22).

4.2 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO CIRÚRGICO E POR IMAGEM

A maioria absoluta dos pacientes é assintomática. Na prática médica, de um modo geral, os métodos por imagem possuem um papel limitado tanto no diagnóstico quanto no estadiamento clínico da doença. A ultrassonografia transretal é o método de escolha para a realização da biópsia prostática, porém com a finalidade de orientar o posicionamento da agulha nas diferentes zonas da próstata (23). A ressonância magnética (RM) tem indicação em casos bastante selecionados. Ambos os métodos também têm baixa acurácia na determinação da extensão local da doença.

Uma meta-análise que avaliou o papel da RM no estadiamento do tumor de próstata mostrou que esse exame pode prever a presença de extensão extracapsular e comprometimento de vesículas seminais com 50 a 92% de acurácia (24).

A avaliação dos linfonodos ocorre, geralmente, com a sua retirada das cadeias obturatórias e ilíacas durante o transoperatório da prostatectomia radical retropúbica. A avaliação cintilográfica por tomografia computadorizada (TC) ou por RM fica restrita a pacientes de alto risco; mesmo assim, esses exames carecem de sensibilidade e especificidade. Da mesma forma, na avaliação de metástases à distância, em especial do esqueleto axial, a indicação de investigação fica limitada aos pacientes de risco intermediário e alto, podendo ser feita pela utilização da cintilografia óssea de corpo total. Em casos selecionados, a ressonância da coluna pode auxiliar no diagnóstico de metástase óssea.

O estadiamento do adenocarcinoma de próstata para definição do estágio da doença é determinado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) (25), que utiliza os critérios T (tumor), N (linfonodo) e M (metástases) e a graduação histopatológica pelo escore de Gleason.

Para os tumores localizados (ausência de invasão das vesículas seminais ou de outro órgão), a classificação de D'Amico (26) distingue três níveis de risco de recidiva bioquímica (RB) em 10 anos após um tratamento local (Tabela 1). Esse escore é definido de acordo com dados do toque retal, do valor do PSA e do escore de Gleason, determinado pelos aspectos arquiteturais do tumor, mais ou menos diferenciados, ao exame anatomopatológico.

TABELA 1 - Câncer de próstata localizado: risco de recidiva bioquímica (classificação de D'Amico) (26)

	Risco baixo (a)	Risco intermediário	Risco alto (b)
Estádio clínico	Até T2a	T2b	T2c-T3a
Escore de Gleason (c)	Até 6	7	Acima de 7
PSA sérico (ng/mL)	Abaixo de 10	Acima de 10 e abaixo de 20	Acima de 20

- Um risco baixo engloba o preenchimento da totalidade dos critérios.
- Um único critério presente é suficiente para se considerar um alto risco.
- O escore de Gleason é baseado em dois dos padrões encontrados ao exame microscópico da próstata: um, chamado de padrão primário, representa a maior parte encontrada e é classificado em cinco graus de diferenciação; o outro, o padrão secundário, representa a menor parte encontrada e é também classificado em cinco graus. Com a soma dos respectivos graus, obtém-se o escore de Gleason.

4.2.1 CLASSIFICAÇÕES PARA EXTENSÃO DA DOENÇA E PROGNÓSTICO

Estádio TNM

T – Tumor primário

TX O tumor primário não pode ser avaliado.

T0 Não há evidência de tumor primário.

T1 Tumor clinicamente inaparente, não palpável nem visível por meio de exame de imagem.

T1a Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado.

T1b Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado.

T1c Tumor identificado por biópsia por agulha (por exemplo, devido a PSA elevado).

T2 Tumor confinado à próstata. [Nota: Tumor encontrado em um ou em ambos os lobos, por biópsia por agulha, mas não palpável nem visível por exame de imagem, é classificado como T1c.]

T2a Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos.

T2b Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos.

T2c Tumor que envolve ambos os lobos.

T3 Tumor que se estende através da cápsula prostática. [Nota: A invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática (mas não além desta) é classificada como T2, e não como T3.]

T3a Extensão extracapsular (uni ou bilateral) incluindo envolvimento microscópico do colo vesical.

T3b Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais).

T4 Tumor que está fixo ou que invade estruturas adjacentes que não as vesículas seminais: esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus e/ou parede pélvica.

N – Linfonodos regionais

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0 Ausência de metástase em linfonodo regional.

N1 Metástase em linfonodo regional.

M – Metástase à distância (*)

M0 Ausência de metástase à distância. M1 Metástase à distância.

M1a Linfonodo(s) não regional(ais).

M1b Osso(s).

M1c Outra(s) localização (ões).

(*) Nota: Usa-se a categoria mais avançada quando existe metástase em mais de uma localização. A categoria mais avançada é pM1c.

Classificação Patológica – pTNM

As categorias pT e pN correspondem às categorias T e N. Inexiste a categoria pT1, pois não existe tecido suficiente para determinar a maior categoria pT.

Nota: Metástase inferior a 0,2 cm pode ser designada pN1mi.

Gradação Histopatológica – G

GX O grau de diferenciação não pode ser avaliado.

G1 Bem diferenciado (anaplasia discreta) (Gleason 2-4).

G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6).

G3-4 Pouco diferenciado/indiferenciado (anaplasia acentuada) (Gleason 7-10).

Grupamento por Estádios

Estádio I	T1, T2a	N0	M0
Estádio II	T2b, T2c	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
Estádio IV	T4	N0	M0
	Qualquer T	N1	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Grupo I	T1a-c	N0	M0	PSA abaixo de 10	Gleason até 6
	T2a	N0	M0	PSA abaixo de 10	Gleason até 6
Grupo IIA	T1a-c	N0	M0	PSA abaixo de 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA igual ou acima de 10 e abaixo de 20	Gleason até 6
	T2a,b	N0	M0	PSA abaixo de 20	Gleason até 7
Grupo IIB	T2c	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA 20 ou mais	Qualquer Gleason
	T1-2	N0	M0	Qualquer PSA	Gleason 8 ou mais
Grupo III	T3a,b	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
Grupo IV	T4	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	Qualquer T	N1	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	Qualquer T	Qualquer N	Qualquer N	Qualquer PSA	Qualquer Gleason

Grupos Prognósticos

Nota: Quando o PSA ou o escore de Gleason não estão disponíveis, o grupamento deve ser determinado pela categoria T e com aquele que estiver disponível, seja o PSA ou o escore de Gleason. Quando nenhum dos dois estiver disponível, não é possível estabelecer o grupamento prognóstico; usa-se, então, o grupamento por estádios.

5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

5.1 CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

A ausência de meta-análises e revisões sistemáticas, bem como de ensaios clínicos bem desenhados, impossibilitam a definição da modalidade terapêutica mais eficaz para a doença localizada. Dessa forma, considera-se que as modalidades possuem eficácia semelhante, diferindo apenas na incidência de efeitos adversos.

Com o uso do PSA na busca de câncer de próstata em indivíduos de risco, ocorreu um aumento do diagnóstico de pacientes com doença localizada e de baixo risco, que representam quase a metade dos pacientes diagnosticados com câncer de próstata (27).

As opções terapêuticas disponíveis atualmente variam conforme a agressividade do tumor e as características do paciente, e incluem:

- a. apenas observação;
- b. vigilância ativa em casos de bom prognóstico ou em pacientes com comorbidades; ou
- c. condutas invasivas (como a prostatectomia radical) ou radioterapia nos pacientes com tumores de comportamento mais agressivo.

5.1.1 OBSERVAÇÃO

A observação de paciente com câncer de próstata teve sua introdução na era pré-PSA, quando o diagnóstico da doença era realizado pela ressecção transuretral de próstata, nos casos com pequena quantidade de tumor na amostra. A observação é mantida até o desenvolvimento de sintomas.

Reunidos em uma revisão sistemática da Cochrane (28), dois artigos compararam a prostatectomia radical e a observação. Um deles, o *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group*, ainda da era pré-PSA e de metodologia questionável, não conseguiu mostrar diferenças entre as duas condutas terapêuticas. Já o estudo *Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4* (SPCG-4), um ECR realizado na Suécia também na era pré-rastreamento com PSA e que incluiu somente 5% de pacientes diagnosticados pela elevação do PSA, não mostrou diferença significativa na mortalidade global após 12 anos entre os braços prostatectomia radical e observação (33% *versus* 40%, respectivamente); porém, uma análise de subgrupo evidenciou uma diferença estatisticamente significativa na mortalidade global em favor da prostatectomia radical somente para homens com até 65 anos de idade (22% *versus* 40%). A mortalidade específica por câncer em todo grupo também foi menor no grupo prostatectomizado (12,5% *versus* 18%). Metástase à distância e progressão local foram igualmente menores no grupo dos pacientes submetidos a prostatectomia radical. Em contrapartida, os pacientes tratados cirurgicamente tiveram mais eventos adversos relacionados ao tratamento, principalmente relacionados com continência urinária e função sexual (29).

Em reanálise recente feita após 15 anos de seguimento, o benefício sobre a diminuição da mortalidade específica do câncer nos pacientes tratados com prostatectomia se manteve, com um número necessário para tratar (NNT) de 15, sendo de sete quando avaliados apenas homens com menos de 65 anos.

A observação é considerada em caso de tumor localizado (risco baixo ou intermediário) e não agressivo, e em paciente idoso ou que apresenta comorbidades relevantes (expectativa de vida de até 10 anos).

5.1.2 VIGILÂNCIA ATIVA

O princípio da vigilância ativa consiste em não iniciar o tratamento (com intenção curativa) salvo em caso de sinal de evolução da doença. Essa conduta é reservada aos tumores localizados com baixo risco de evolução (classificação de D'Amico) nos pacientes com expectativa de vida de 10 ou mais anos (30).

Acompanhados durante um período médio de 6,8 anos, 450 pacientes foram colocados em vigilância ativa, e uma terapia definitiva foi oferecida para os pacientes com tempo de duplicação do PSA menor de 3 anos, progressão do escore de Gleason 7 (4 + 3) ou maior, ou progressão clínica inequívoca. A sobrevida global foi de 78%, sendo que 30% dos pacientes necessitaram de tratamento definitivo por progressão da doença (31).

Existem várias propostas para a realização de vigilância ativa, a maioria com uso de dosagem seriada do PSA e realização de toque retal, associada à realização de biópsias prostáticas anuais. A evolução da doença, nesses casos, pode ser constatada por um aumento progressivo ou significativo das dosagens de PSA, pelo aparecimento de nódulo ou alteração na consistência da próstata e por uma alteração no exame anatomopatológico que indique uma progressão para um grau mais agressivo da neoplasia.

5.1.3 PROSTATECTOMIA RADICAL

A prostatectomia radical consiste na ressecção completa da próstata, incluindo a uretra prostática, das vesículas seminais e das ampolas dos ductos deferentes, associada ou não à realização de linfadenectomia bilateral. É uma cirurgia que começou a ser realizada no início do século XX, mas que só foi aprimorada na década de 1980, com o maior conhecimento anatômico da vascularização e inervação da pelve masculina. Isso melhorou os resultados patológicos e funcionais, e a tornou uma opção para o tratamento do câncer de próstata localizado (4).

Ainda hoje, a prostatectomia radical é considerada o tratamento padrão-ouro para o câncer de próstata localizado, sem evidência de que outros tratamentos sejam mais eficazes no controle da doença e no desfecho de mortalidade. Além disso, como já apontado previamente, ela apresenta um benefício significativo sobre o não tratamento dos pacientes com câncer de próstata, sendo o único método de tratamento avaliado por ECR para tumores localizados que reduz a progressão para metástases e a mortalidade (29,32,33).

A abordagem cirúrgica pode ser por via retropúbica, perineal ou laparoscópica (pré-peritoneal ou transperitoneal), assistida ou não por robô. A via perineal é usada por alguns cirurgiões, mas tem a desvantagem de não poder acessar linfonodos pélvicos, além de cursar com maiores riscos de complicações e lesões retais. A abordagem retropúbica ainda é a mais utilizada, com ótimo controle tumoral. A laparoscópica é outra técnica empregada, porém seu uso não alcançou um grande número de adeptos devido às dificuldades técnicas e à grande curva de aprendizado para sua melhor realização. Apesar disso, estudos não demonstram que ela seja inferior à cirurgia aberta. Na tentativa de tornar a prostatectomia mais acessível para os cirurgiões não laparoscopistas e melhorar os resultados cirúrgicos, surgiu a prostatectomia radical robótica (34,35), técnica de alto custo de realização e que se encontra ainda em fase de absorção e disseminação no Brasil. Inexistem estudos bem estruturados que comparem a prostatectomia radical retropúbica com as modalidades minimamente invasivas. Uma revisão sistemática de ensaios clínicos, a grande maioria não randomizados e retrospectivos, mostrou uma menor perda sanguínea e menor necessidade de transfusão com os métodos não invasivos (laparoscopia), mas não encontrou diferenças em termos de resultados oncológicos (margens cirúrgicas) nem resultados funcionais (continência e potência), apesar da recuperação funcional ocorrer de maneira mais precoce nos pacientes submetidos a prostatectomia assistida por robô (36).

Outro estudo comparou os métodos minimamente invasivos com a cirurgia aberta, mostrando menores complicações perioperatórias e menos tempo de hospitalização a favor da cirurgia minimamente invasiva, porém com maior número de esclerose de colo vesical e maior necessidade, com os métodos minimamente invasivos, de terapias de resgate (37).

Um estudo que compara a cirurgia aberta retropúbica com as cirurgias minimamente invasivas mostra que pacientes submetidos a prostatectomia minimamente invasiva têm uma hospitalização mais curta, menores taxas de transfusão e de complicações respiratórias e cirúrgicas, e menos estreitamentos de anastomose; entretanto, apresentam maior risco de incontinência e disfunção erétil (37). Uma meta-análise demonstrou que a prostatectomia assistida por robô apresenta menores taxas de sangramento e de necessidade de transfusão do que a técnica aberta, e o risco de transfusão é menor em relação à prostatectomia radical videolaparoscópica (38). Quanto aos resultados oncológicos, os estudos disponíveis até o momento não conseguem demonstrar uma diferença estatisticamente significativa (39).

Portanto, devido à escassez e à precariedade das evidências disponíveis, não se pode afirmar qual dessas técnicas apresenta os melhores resultados do ponto de vista de controle tumoral e funcionalidade genitourinária.

Quanto à realização de linfadenectomia, considera-se que é indicada nos casos de pacientes com doença de risco intermediário a alto. Ela deve ser sempre estendida, não havendo papel para a linfadenectomia limitada (40).

Inexiste evidência que justifique o uso de hormonioterapia neoadjuvante ou adjuvante à prostatectomia radical (41-43).

5.1.4 RADIOTERAPIA

A radioterapia do câncer de próstata localizado inclui diversos tipos (externa e interna ou braquiterapia – com o uso de implante radioativo permanente ou temporário), técnicas de radioterapia externa [convencional ou tridimensional (3D) – conformada, de intensidade modulada, guiada ou não por imagem durante o tratamento] e interna (de baixa ou de alta taxa de dose) e formas de aplicação (isolada ou combinada) (44). Radioterapia externa hipofracionada e ultra-hipofracionada, radioterapia estereotática (radiocirurgia fracionada) e planejamento em tempo real (intraoperatório) necessitam de estudos consistentes para que se possa estabelecer que se trata de boas práticas terapêuticas do câncer de próstata.

As diferentes técnicas de radioterapia externa 3D dependem de sistemas de planejamento específicos após a aquisição de imagens de TC ou RM, com o objetivo de permitir que os órgãos e o alvo tumoral sejam delineados e abordados com otimização de dose dentro do limite de tolerância dos órgãos próximos ao alvo tumoral, que recebe a dose requerida para controle da doença. O planejamento inverso (*inverse planning*) surgiu em função da preocupação com a dose aplicada nos tecidos normais. A utilização do planejamento inverso é específica para a radioterapia de intensidade modulada (*intensity-modulated radiotherapy*, IMRT) –um tipo de radioterapia conformada – ou para a radioterapia guiada por imagem (*image guided radiotherapy*, IGRT) – aplicável à IMRT –, técnicas que permitem, com a utilização de atenuadores de feixe de energia, executar os tratamentos com campos múltiplos e administrar a dose de acordo com o planejado.

Inexistem estudos comparativos randomizados entre a radioterapia externa e a braquiterapia, e a escolha de tipo, técnica e forma dependerá do volume prostático, do risco de existência de doença extraprostática, que acarreta recidiva local e à distância, de sintomas de obstrução urinária, de comorbidades apresentadas pelo doente (44) e da disponibilidade tecnológica do serviço de radioterapia. A radioterapia externa utiliza o mesmo equipamento de teleterapia que é usado para a radioterapia de outras neoplasias malignas e dispensa a aquisição frequente de fontes radioativas e o uso de anestesia geral.

A radioterapia externa é uma das opções de tratamento do câncer de próstata clinicamente localizado e pode ser indicada para todos os três grupos prognósticos de D'Amico (Tabela 1), isolada ou em associação com hormonioterapia, conforme o estadiamento. Como já mencionado, ela pode ser aplicada por meio de diversas técnicas.

Os volumes-alvo de tratamento são a próstata, as vesículas seminais e os linfonodos pélvicos. A identificação dos pacientes que se beneficiarão da radiação de linfonodos pélvicos é controversa e pode ser considerada nos casos de pacientes de risco alto (45).

Os órgãos sob risco de toxicidade tardia são principalmente o reto, a bexiga e, em menor proporção, as cabeças femorais. A dose padrão por fração é de 1,8 a 2 Gray (Gy), totalizando 70-74 Gy, dividida em cinco frações por semana durante 7 a 8 semanas. A escalada de dose é cada vez mais proposta e corresponde a uma dose de 76 a 80 Gy ou mais. Essa dose elevada somente é possível (com toxicidade aceitável) pelo uso de técnicas de radioterapia conformada. A distribuição de dose é validada antes do tratamento, de forma qualitativa, pela visualização de curvas de isodose sobre a TC e, de forma quantitativa, por meio de histogramas dose-volume para cada um dos órgãos de interesse. Ficou demonstrado que o risco de morbidade em longo prazo é diretamente relacionado com a dose de radiação recebida por cada órgão (46-49).

Esses dados levaram ao desenvolvimento de restrições de dose para o intestino delgado e reto, cabeças femorais e bexiga. Inexiste consenso sobre a dose para minimizar a disfunção erétil (48).

Como já mencionado, as técnicas de radioterapia evoluíram para permitir que doses mais altas sejam administradas com segurança, a partir de um planejamento 3D. Por exemplo, a radioterapia conformada tridimensional (RCT-3D) substituiu a precedente, bidimensional, com demonstração de ser menos tóxica por um estudo randomizado (50). Ela é planejada a partir de uma TC pélvica que permite uma reconstrução 3D dos volumes de interesse e uma simulação virtual dos feixes de irradiação. A segunda geração de técnica 3D, a IMRT, reduz adicionalmente e significativamente o risco de toxicidade gastrointestinal se comparada à RCT-3D. A vantagem técnica da IMRT é a capacidade de incidir altas doses de radiação na próstata enquanto minimiza as doses nos órgãos sadios adjacentes. Em um estudo retrospectivo, Zelefsky et al. mostraram que a taxa de morbidade gastrointestinal em 10 anos era inferior nos pacientes tratados com a IMRT na comparação com aqueles tratados com a RCT-3D (5% *versus* 13%, respectivamente), mesmo considerando que os pacientes tratados com a IMRT receberam dose mais alta na próstata (51).

Vale ressaltar que pode haver perda de eficácia causada pela heterogeneidade da dose no segmento irradiado, sendo necessário um controle de qualidade cuidadoso. Apesar da redução de toxicidade alegada, a IMRT é um tratamento mais prolongado, e a exposição por mais tempo dos tecidos saudáveis à radiação pode gerar efeitos biológicos indesejáveis.

Um estudo que utilizou dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) para comparar a morbidade e o controle de doença entre mais de 12.000 pacientes com câncer de próstata tratados com IMRT e RCT-3D, entre 2000 e 2007, demonstrou que o grupo tratado com IMRT apresentou maior controle da doença e menor probabilidade de complicação gastrointestinal e fratura de quadril a despeito da maior dose empregada (52).

A braquiterapia do câncer de próstata pode ser de baixa taxa de dose (BBTD) ou de alta taxa de dose (BATD), e de uso isolado (em casos selecionados de baixo risco de recidiva) ou associado a radioterapia externa (em casos selecionados de risco intermediário ou alto), sendo ainda pendente de estudos se deve ser aplicada em todos os casos de risco intermediário (44). Também cabe ressaltar a necessidade de experiência e porte tecnológico do serviço de radioterapia e de suporte técnico apropriado do hospital para a utilização desse tipo de radioterapia.

A BBTD consiste no implante definitivo e de uma só vez de fontes radioativas (sementes de iodo-125 ou de paládio-103). Por possuírem fraca energia, essas fontes permitem uma irradiação pouco penetrante, além da posição da semente (fraca irradiação retal e vesical, contrariamente à radioterapia externa), mas têm o inconveniente de não tratar além da cápsula (sendo aplicáveis, assim, ao tratamento dos tumores estritamente intracapsulares, portanto pouco avançados). A BBTD tem como vantagem o fato de que o tratamento é concluído em um dia e de que suas taxas de controle do câncer parecem ser comparáveis às da cirurgia para tumores de baixo risco. As sementes são inseridas sob anestesia geral ou raquianestesia, ficando o paciente hospitalizado pelo menos na noite seguinte devido ao risco de retenção urinária. O principal órgão sob risco de toxicidade é a uretra e, em menor proporção, o reto. Como monoterapia, a braquiterapia com implantes radioativos permanentes é uma opção exclusiva para pacientes de risco baixo selecionados, com doença localizada (cT1-T2a N0M0), pouco agressiva (escore de Gleason até 6, PSA até 10 ng/mL), com baixo volume tumoral (menos de 50% dos fragmentos da biópsia), próstata de baixo volume (menos de 60 cm³), e pacientes cuja autoavaliação pelo questionário do *International Prostate Symptom Score* (IPSS) seja pontuada até 12 (ou seja, que tenham sintomas miccionais moderados).

A BATD consiste da introdução transperineal de cateteres guiada por ultrassonografia, após planejamento por TC. Por controle remoto, as unidades do radioisótopo (íridio 192) são liberadas através dos cateteres, e altas doses (de 4-6 Gy) são administradas durante intervalos de 24-36 horas. A BATD oferece várias vantagens sobre outras técnicas: otimização da dose na próstata, reduzindo o potencial de subdose nas chamadas áreas frias (*cold spots*); redução de exposição à radiação da equipe envolvida no procedimento, quando comparada à BBTD; e maior eficácia tumoricida radiobiológica nos casos de volume tumoral maior ou fatores prognósticos adversos, também comparativamente à BBTD (44).

Inexistem estudos randomizados que comparem a braquiterapia com as outras modalidades de tratamento curativo para o adenocarcinoma localizado de próstata; entretanto, considera-se que com ela se obtenha controle da doença localizada semelhante ao alcançado com a radioterapia externa e a prostatectomia radical (52,53) e um ótimo controle tumoral a longo prazo, com sobrevida global e específica em 12 anos de 81% e 93%, respectivamente (54).

Também não existem estudos que comparem a BBTD e a BATD ou estabeleçam a sequência ótima de radioterapia (BATD pré- ou pós-radioterapia externa) ou os radioisótopos utilizados na braquiterapia, não havendo, assim, evidência que demonstre a superioridade de uma técnica ou um método radioterápico sobre outro (44).

Indicações de tratamento por grupo de risco de recidiva bioquímica

Existe mais de uma alternativa terapêutica para o tratamento do adenocarcinoma prostático localizado, dependendo da sua categoria de risco de RB (aumento isolado do PSA). A radioterapia pode ser considerada em todos eles. A classificação de risco de D'Amico (Tabela 1) é a mais utilizada para guiar a escolha da opção mais apropriada.

Supressão androgênica – castração cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou castração medicamentosa com agonista/antagonista do hormônio liberador de hormônio luteinizante (*luteinizing hormone-releasing hormone*, LHRH) é associada à radioterapia para os casos em estádios localmente avançados e de risco alto. Além destes casos, pode-se indicar hormonioterapia neoadjuvante (prévia) por 3 meses antes do início da radioterapia com o objetivo de reduzir o volume prostático de pacientes que apresentem próstata volumosa, independentemente do grupo de risco a que pertençam.

São adotados os seguintes critérios terapêuticos:

- a. Adenocarcinoma de risco baixo (T1-2a, escore de Gleason até 6 e PSA até 10 ng/mL) - Discussão com o paciente, havendo três opções terapêuticas de igual eficácia, de diferentes modalidades e efeitos secundários: prostatectomia radical, radioterapia externa ou braquiterapia.
- b. Para pacientes com câncer de próstata e baixo risco de recidiva, não existe estudo randomizado que tenha comparado prostatectomia com radioterapia. Vários estudos retrospectivos mostraram que há uma equivalência entre tratamentos para os tumores de bom prognóstico, em termos de sobrevida livre de RB. O estudo retrospectivo que parece mais demonstrativo é o de D'Amico, que incluiu 1.872 homens, estratificados de acordo com grupos de risco pré-tratamento e tratados com radioterapia externa, prostatectomia radical ou braquiterapia. A análise de estratificação de risco demonstrou que o benefício dos três tratamentos foi semelhante para o grupo de pacientes de baixo risco com aumento de PSA pós-tratamento (55). Portanto, em pacientes com risco baixo de recidiva pós-tratamento, prostatectomia radical, radioterapia externa em dose elevada (preferencialmente 74 Gy ou mais) ou braquiterapia (respeitados os critérios de indicação da BBTd, quando esta estiver disponível e for a terapia selecionada) resultam em sobrevida livre de progressão semelhante, embora estudos de desfechos cirúrgicos tenham em geral acompanhamento mais longo.
- c. Adenocarcinoma de risco intermediário - Há duas opções terapêuticas: prostatectomia radical com linfadenectomia ou radioterapia externa em dose elevada ou associada a hormonioterapia de curta duração [análogo de LHRH durante 4-6 meses, neoadjuvante (prévia) ou concomitante/adjuvante] com eventual dose de reforço na próstata por braquiterapia. A hormonioterapia isolada não é recomendada (56), embora, para os pacientes de risco intermediário, haja um estudo randomizado que mostrou aumento da sobrevida no grupo de pacientes alocados para hormonioterapia de curta duração (6 meses) (57).
- d. Adenocarcinoma de risco alto - Também há duas opções terapêuticas: radioterapia externa (com escalada de dose e irradiação pélvica) e hormonioterapia de longa duração [análogo de LHRH durante 2-3 anos, neoadjuvante (prévia) e concomitante/adjuvante] ou prostatectomia radical com linfadenectomia.

Nos pacientes com câncer de risco alto, a hormonioterapia de longa duração associada à radioterapia aumenta a sobrevida global comparada à radioterapia isolada, benefício mostrado em mais de um ensaio randomizado (58-60).

O benefício da escalada de dose de radioterapia (68-70 Gy *versus* 78-80 Gy) sobre a sobrevida livre de RB (e não sobrevida global) foi mostrado por quatro estudos randomizados, principalmente nos casos de tumores de prognóstico intermediário (61-66).

O estudo que avaliou o aumento gradual da dose em 301 pacientes com câncer de próstata T1b a T3, com acompanhamento mediano de 8,7 anos, encontrou menos falha bioquímica ou clínica no grupo randomizado para receber 78 Gy comparado ao que recebeu 70 Gy (78% *versus* 59%, $p=0,004$). A diferença foi maior entre os pacientes com PSA inicial acima de 10 ng/mL (78% *versus* 39%, $p=0,001$) (67). Entretanto, a escalada de doses está associada a maior toxicidade e melhor controle da doença, sem aumento de sobrevida global, e aguarda estudos mais consistentes para sua recomendação.

5.1.5 TRATAMENTO DE RESGATE APÓS CIRURGIA E RADIOTERAPIA (RECIDIVA BIOQUÍMICA)

A RB é caracterizada pelo aumento do PSA, de forma isolada.

De 20% a 40% dos homens submetidos a prostatectomia radical apresentarão RB dentro de 10 anos após o tratamento (68). Sugere-se haver relação entre o tempo de duplicação do PSA (TD-PSA) e o comportamento biológico do adenocarcinoma da próstata. Um mínimo de três medidas consecutivas é necessário para se calcular o TD-PSA. Tumores agressivos têm TD-PSA abaixo de 2-3 anos, enquanto que TD-PSA acima de 2-3 anos sugere um câncer indolente (44,69).

Com o advento do PSA, esse marcador passou a ser usado como o principal indicador de recorrência, conforme apresentado em um estudo retrospectivo, o qual mostrou que os pacientes que desenvolvem metástases após tratamento com finalidade curativa necessariamente apresentam elevação do PSA antes do aparecimento das metástases. Além disso, a elevação do PSA precede, em média, 8 anos esse aparecimento (70).

A definição dos valores do PSA que indicam recorrência da doença varia conforme o tipo de tratamento prévio. Para pacientes que se submeteram a prostatectomia radical, o valor mais aceito é o de PSA acima de 0,2 ng/mL (71), apesar de alguns autores preconizarem valores acima de 0,3 ng/mL ou de 0,4 ng/mL.

Nos pacientes tratados inicialmente por radioterapia, a RB é definida quando se detecta uma elevação do PSA igual ou superior a 2 ng/mL acima do nadir (menor valor de PSA pós-tratamento) (72).

Quanto ao local da recorrência, pode-se levar em consideração os seguintes aspectos, que sugerem uma recorrência local com 80% de probabilidade: aumento do PSA após 3 anos da prostatectomia radical, TD-PSA acima de 11 meses, escore de Gleason até 6 e classificação abaixo de pT3apN0, pTxR1. Em contrapartida, sugere-se recorrência sistêmica com mais de 80% de acurácia quando o PSA aumenta antes de 1 ano da prostatectomia radical, o TD-PSA é de 4 a 6 meses, o escore de Gleason é de 8 a 10 ou a classificação é dada como pT3b, pTxN1 (20).

Pacientes que apresentam RB com padrão compatível com provável recorrência local pós-prostatectomia radical têm indicação de tratamento com radioterapia externa de resgate ou salvamento (RTSalv), com o intuito de proporcionar maior controle de doença no longo prazo. O sucesso da RTSalv no controle da RB varia entre 40%-60% (73-75). Em pacientes com RB pós-prostatectomia radical e tempo de duplicação do PSA menor que 6 meses, independentemente de outros fatores, demonstrou-se que a RTSalv do leito prostático e fossa obturatória antes de 2 anos após a ocorrência de RB proporciona aumento da sobrevida específica, em comparação a pacientes em que a RTSalv é aplicada após 2 anos da RB (76). Um estudo retrospectivo que comparou observação com RTSalv em pacientes com RB pós-prostatectomia radical forneceu pela primeira vez evidência de benefício na sobrevida global também para o grupo de pacientes com tempo de duplicação do PSA igual ou maior que 6 meses, bem como a redução de mortalidade geral no grupo com TD-PSA (77).

A seleção adequada de pacientes depende do conhecimento de fatores associados a boa ou má resposta à RTSalv. Escore de Gleason 8-10, PSA pré-RTSalv acima de 2 ng/mL, margens cirúrgicas negativas, invasão de vesícula seminal e DT-PSA menor que 10 meses são preditores de resposta bioquímica e progressão metastática (78).

A RTSalv é uma alternativa adequada de tratamento de resgate, quando administrada no momento do diagnóstico de pacientes com RB após prostatectomia radical. Os locais de tratamento são o leito tumoral-prostático e anastomose na dose de 66-70 Gy, cinco frações por semana, de 1,8 a 2 Gy cada, de radioterapia externa com planejamento 3D.

Com relação à RB nos pacientes que receberam primariamente radioterapia externa ou braquiterapia, na grande maioria das vezes esses pacientes têm indicação de hormonioterapia (79). Isso ocorre devido ao temor de se realizar uma prostatectomia radical de salvamento nesses pacientes, devido aos maus resultados funcionais e oncológicos dessa cirurgia, principalmente em estudos da era pré-PSA. De 30% a 50% dos pacientes terão complicações clínicas e cirúrgicas, e os níveis de incontinência urinária após essa cirurgia podem chegar a 50% (80). Mas, como já citado, com o uso do PSA, além da evolução das técnicas de radioterapia externa, essas complicações podem ser menos frequentes. Quanto ao controle oncológico, pacientes com tumores de baixo risco apresentam uma sobrevida livre de progressão, em 5 anos, de 60%-80%, quando submetidos a RTSalv (81,82). Outras formas de tratamento desses pacientes são a crioblatação e a braquiterapia, mas que têm um uso muito restrito.

5.2 CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANÇADO (T3)

Paciente com tumores com extensão extracapsular e acometimento de vesículas seminais são, nos dias de hoje, menos frequentes, devido ao melhor acesso aos serviços de saúde e ao uso do PSA no diagnóstico precoce do câncer de próstata. Quando ocorrem, esses tumores conferem marcadamente pior prognóstico em relação aos tumores restritos à próstata (83).

Assim, como os demais casos de risco intermediário a alto, os casos de tumores localmente avançados não têm indicação de observação ou vigilância ativa, estando sempre indicada alguma modalidade terapêutica. Excetuam-se os casos de pacientes não candidatos a tratamento por problemas clínicos ou por não desejarem tratamento radical, os quais podem ficar sob “espera vigilante” (*watchful waiting*), com indicação de hormonioterapia quando da manifestação de sintomas de progressão ou de progressão tumoral.

Pacientes com tumores T3 geralmente necessitarão de mais de uma modalidade de tratamento, e a associação terapêutica poderá ser empregada de maneira simultânea ou sequencial, conforme a progressão da doença. A prostatectomia radical nesses casos pode ser empregada, apesar de ser uma cirurgia mais complexa e que necessita mais experiência do cirurgião, com relação aos tumores de baixo grau. Ensaios clínicos demonstram uma sobrevida livre de doença em 10 anos superior a 70% e sobrevida específica por câncer de próstata de aproximadamente 90% quando esses pacientes são submetidos a prostatectomia radical(84,85).

Nos casos de pacientes submetidos a prostatectomia radical com tumor pT3 devido ao acometimento de margem cirúrgica ou invasão extracapsular ou de vesícula seminal, ou no caso de tumores com escore de Gleason alto, PSA pré-operatório alto e PSA mensurável pós-prostatectomia radical, deve-se considerar o emprego de radioterapia adjuvante (RTA) pós-operatória. Pacientes com tumores pT3 ou com margem cirúrgica positiva apresentam alto risco para recorrência local. Três estudos prospectivos e randomizados merecem menção no que se refere à RTA em pacientes com câncer de próstata classificado clinicamente como abaixo de T2 e patologicamente como T3. A dose de irradiação utilizada nesses três estudos foi de até 66 Gy.

Os estudos da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 22911 e do *Southwest Oncology Group* (SWOG) S8794 avaliaram pacientes com tumores pT3 pós-prostatectomia radical submetidos a observação e RTA imediata (3-4 meses após a cirurgia). O primeiro mostrou aumento estatisticamente significativos da sobrevida livre de progressão bioquímica e da sobrevida livre de progressão clínica no grupo irradiado ($p<0,0001$ e $p=0,0009$, respectivamente), além de uma taxa cumulativa de falha locorregional significativamente menor no grupo irradiado ($p<0,0001$). O seguimento de 5 anos não permitiu que se avaliasse o tempo para o desenvolvimento de metástase ou a sobrevida.

No segundo, a sobrevida livre de metástase, o desfecho primário, foi significativamente maior no grupo submetido a RTA [*hazard ratio* (HR) 0,71; $p=0,016$], assim como a sobrevida global (HR 0,72; $p=0,023$). O número de pacientes com câncer de próstata pT3 que deve ser submetido a radioterapia para prevenir uma morte num seguimento de 12 anos foi calculado em 9,1 (86).

Outros estudos menos consistentes corroboram a RTA como opção efetiva para diminuir a probabilidade de RB pós-prostatectomia radical. Numa comparação de pacientes com tumores de alto risco pT3-4N0 submetidos a RTA ou RTSalv, verificou-se que a RTA diminuiu a probabilidade de RB em relação à RTSalv (87). Em outro estudo com 199 pacientes submetidos a prostatectomia radical com tumores pT3b, PSA indetectável e sem evidência de metástase, a associação de RTA com hormonioterapia apresentou melhores taxas de sobrevida livre de RB, quando comparada com cada tratamento isoladamente e com observação apenas (88).

Os primeiros três estudos anteriormente relatados fornecem evidência consistente de que RTA pós-operatória imediata aumenta a sobrevida livre de RB, a sobrevida livre de metástase e a sobrevida global de pacientes com tumor pT3 ou com margem cirúrgica acometida. Os volumes de tratamento e técnica empregada permanecem os mesmos descritos para a RTSalv. Por outro lado, a RTSalv acaba tendo sua principal indicação nos pacientes com tumores clinicamente localizados e que apresentam RB após a cirurgia. Mesmo nos pacientes com tumores de alto risco, há controvérsias quanto ao real benefício da radioterapia pós-operatória imediata ou da RTSalv, visto que mesmo pacientes de alto risco, em uma grande proporção, não apresentarão RB em 5 anos de seguimento (89).

Um estudo publicado demonstra que a radioterapia pós-operatória imediata traz maior benefício do que a RTSalv em pacientes de alto risco de recidiva (86).

Já o uso de hormonioterapia neoadjuvante (prévia) nos casos que serão submetidos a prostatectomia radical e com tumores localizados ou localmente avançados, ao contrário dos casos submetidos a radioterapia, não apresenta melhora na sobrevida desses pacientes, a despeito de os resultados patológicos serem significativamente melhores (redução de margens acometidas, doença confinada à próstata e menor invasão linfonodal) do que nos casos em que a hormonioterapia não foi administrada (41).

Nos casos de pacientes com tumores cT3-T4, se optado por radioterapia, esta consiste em radioterapia externa associada a hormonioterapia de longa duração (análogo de LHRH durante 3 anos).

5.3 CÂNCER DE PRÓSTATA AVANÇADO (METASTÁTICO OU RECIDIVADO)

O tratamento das neoplasias prostáticas avançadas baseia-se na manipulação hormonal (hormonioterapia), com o bloqueio da testosterona a níveis de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L de testosterona sérica). Esse bloqueio pode ser obtido cirurgicamente (orquiectomia bilateral) ou com medicamentos hormonioterápicos (agonistas do LHRH, antiandrogênios, estrógenos) e é dito máximo ou completo quando se associa à castração (cirúrgica ou medicamentosa) com um antiandrogênio. Porém, a hormonioterapia também pode ser feita separadamente, com o acréscimo de diferentes classes de medicamentos à medida que ocorre a progressão do tumor. Por conta dos significativos eventos adversos e longo tempo de hormonioterapia, tem-se cogitado a possibilidade do bloqueio hormonal intermitente como alternativa ao bloqueio contínuo (44,90).

O câncer de próstata avançado (tumores que apresentam recorrência após tratamento primário curativo, ou tumores que se apresentam metastáticos desde o seu diagnóstico) tem seu tratamento inicial baseado

na castração cirúrgica ou medicamentosa. Os objetivos do tratamento da neoplasia prostática avançada visam não somente prolongar a vida do doente mas também prevenir e postergar os sintomas associados à progressão da doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo a morbidade do tratamento. Uma parcela significativa dos gastos relacionados ao tratamento do câncer de próstata está debitada aos hormônios, *per se* e por seus eventos adversos; com isso, a escolha do tipo de hormonioterapia, do momento de iniciá-la e das associações terapêuticas deve ser criteriosa e bem avaliada.

O melhor momento de se iniciar a terapia hormonal é um dos principais pontos de discussão, e vários ensaios clínicos já avaliaram se há benefício no início precoce da hormonioterapia, ou se esse tratamento deve ser postergado até o paciente começar a apresentar sintomas relacionados à progressão da doença, devido aos efeitos adversos dos hormônios.

Para avaliar o efeito da hormonioterapia precoce nos pacientes com câncer de próstata avançado como terapia primária ou após prostatectomia radical, uma revisão sistemática da Cochrane (91) foi publicada, selecionando quatro ensaios clínicos, com um total de 2167 pacientes tratados por diferentes tipos de terapia antiandrogênica (medicamentosa e cirúrgica), iniciada precocemente ou postergada apenas para quando os pacientes apresentassem sinais ou sintomas de progressão tumoral. A sobrevida global em 10 anos foi estatisticamente melhor para os submetidos à terapia hormonal de início precoce (HR 1,50; IC 95%: 1,04-2,16). No primeiro, segundo e quinto anos, não ocorreu aumento de sobrevida global. A hormonioterapia precoce favoreceu a sobrevida câncer-específica, mas os intervalos de confiança foram amplos e não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum momento da avaliação. A diminuição da progressão da doença foi o resultado mais consistente encontrado nessa revisão, mostrando benefícios para os pacientes tratados precocemente. As complicações relacionadas à progressão da doença foram analisadas somente em um estudo, e este demonstrou que elas são maiores no grupo no qual o tratamento é postergado. Ao contrário disso, os eventos adversos dos hormônios são maiores nos pacientes tratados precocemente.

Uma meta-análise (92) analisou os efeitos da hormonioterapia precoce *versus* tardia no câncer de próstata localmente avançado. Nesses casos, as opções terapêuticas eram a prostatectomia radical, a vigilância ativa, a hormonioterapia isolada com agonistas de liberação do hormônio luteinizante (análogos do LHRH), e a radioterapia combinada ou não ao uso de antiandrogênicos (flutamida, bicalutamida ou ciproterona), sendo a radioterapia associada a hormonioterapia o tratamento mais empregado. Os resultados dessa meta-análise demonstraram que o bloqueio hormonal precoce tem um efeito positivo e significativo sobre a sobrevida global e específica e sobre a progressão da doença, principalmente quando realizado em conjunto com a radioterapia.

Quanto ao tipo de bloqueio hormonal no paciente com câncer de próstata avançado que ainda não recebeu hormonioterapia e quanto à questão se o bloqueio deve ser máximo (bloqueio androgênico máximo, BAM), foi realizada uma revisão sistemática (93) para avaliar os pacientes submetidos ao BAM com castração central por orquiectomia ou administração de análogo do LHRH associada a antiandrogênico não esteroide (nilutamida, flutamida ou bicalutamida). Apesar de apresentar alguns possíveis vieses, essa revisão selecionou 20 ensaios clínicos que, quando analisados em conjunto, mostraram uma melhora progressiva na sobrevida global e específica por câncer de próstata nos pacientes tratados com BAM, mas que se torna significativa apenas após 5 anos do tratamento. Por outro lado, a progressão tumoral não mostrou diferença após o primeiro e segundo anos de tratamento. O número necessário para tratar (NNT) em 5 anos foi de 20,8 pacientes. Às custas disso, os pacientes submetidos ao BAM apresentaram um maior número de eventos adversos, principalmente gastrointestinais, resultando em má aderência ao tratamento em torno de 10% dos casos.

Outras meta-análises publicadas anteriormente também já haviam encontrado resultados semelhantes. No ano de 2000, foram publicados dados de uma meta-análise de 27 ECRs com mais de 8.000 pacientes, comparando diversas formas de BAM *versus* supressão androgênica isolada. Os dados desse estudo mostram que o uso de BAM pode aumentar a sobrevida absoluta em 5 anos entre 0% a 5%, com uma média de 2%-3% (variando conforme o uso de antiandrogênicos esteroidais e não esteroidais); porém, essa diferença não é estatisticamente significativa, podendo estar ligada ao tipo de antiandrogênico utilizado, pois a nilutamida ou a flutamida parecem ter melhores resultados quando comparadas à ciproterona (principalmente quando usadas em combinação com análogo do LHRH). A ciproterona, inclusive, quando usada em associação a análogo do LHRH, parece resultar em uma sobrevida inferior à monoterapia com análogo do LHRH. Nesse estudo, a maioria dos pacientes apresentava metástases; porém, mesmo para os não metastáticos, o BAM não se mostrou superior (94).

Uma meta-análise envolvendo 21 ECRs, com quase 7.000 pacientes, também comparou a efetividade do bloqueio completo em relação ao uso isolado de terapia antiandrogênica (central ou periférica). Os desfechos avaliados foram os mesmos, observando-se novamente a dificuldade de avaliação dos eventos adversos entre os diferentes tratamentos, uma vez que os ECRs ou não os avaliam ou avaliam para efeitos muito variados, prejudicando a análise desse desfecho tão importante em se tratando terapia antiandrogênica. Numa análise individual dos artigos, a hormonioterapia combinada, em relação à hormonioterapia isolada, apresenta maior número de eventos adversos, além de maior taxa de abandono de tratamento. A qualidade de vida dos pacientes em uso de bloqueio completo também parece ser pior do que a dos pacientes submetidos à monoterapia. A sobrevida dos pacientes tratados com terapia combinada foi significativamente superior ao término de 5 anos de seguimento, fato não observado nos primeiros 2 anos de tratamento. Entretanto, essa diferença, analisando individualmente os pacientes, pode não ser de grande magnitude (95).

Como não há estudos disponíveis que comparem o BAM associando um tratamento de castração e bicalutamida *versus* castração isolada (96), um estudo combinando os dados da meta-análise do *Prostate Cancer Trialists Collaborative Group* (85) e do estudo de Schellhammer (97), por meio de um modelo de análise estatística que possibilita essa comparação, identificou que, com uma probabilidade de 98,5%, a bicalutamida, quando associada à terapia androgênica central, apresenta vantagem em termos de sobrevida se comparada à castração isolada e pode ser uma opção de antiandrogênico periférico para terapia combinada. Levando-se em conta os dados desses estudos, pode-se concluir que a terapia combinada possuiu um benefício pequeno e questionável na sobrevida dos pacientes, além de eventos adversos mais frequentes, o que torna a indicação desse tipo de tratamento bastante questionável como tratamento padrão (98).

Sobre o tipo de bloqueio hormonal a ser utilizado inicialmente, já existem evidências antigas de que a orquiectomia bilateral ou o uso de análogo de LHRH é a primeira escolha no tratamento dos pacientes com neoplasia prostática avançada, não existindo diferenças entre essas duas modalidades de hormonioterapia. O uso do dietilestilbestrol também tem um benefício semelhante a esses dois tratamentos, porém com um risco, principalmente cardiovascular, aumentado, tornando essa opção secundária na escolha da primeira modalidade de hormonioterapia. Esse risco se torna mais significativo na dose de 5 mg ao dia, esquema já abandonado nos dias de hoje, pois o benefício da dose de 1 mg ao dia se mostrou maior em relação à mortalidade global, muito em função do aumento significativo de mortes cardiovasculares nos pacientes que usavam 5 mg (99,100).

Uma meta-análise comparou o uso de análogos do LHRH com a orquiectomia ou dietilbestrol e com outros antiandrogênicos. Esse estudo mostrou que os análogos são equivalentes à orquiectomia, e que, entre os diferentes análogos, não se observaram diferenças nas taxas de sobrevida, no tempo de progressão

da doença e de falência do tratamento. Entretanto, sugere-se que os antiandrogênicos não esteroidais possam estar associados a uma menor sobrevida, quando comparados com os análogos de LHRH, apesar de essa diferença não ser estatisticamente significativa (HR 1,22; IC 95% 0,99-1,50) (101). Já o uso de antiandrogênicos esteroidais (ciproterona) resulta em um tempo de progressão menor em relação aos análogos de LHRH, apesar de não se demonstrar diferenças nas sobrevidas global e específica (102).

Inexistem metaanálises que comparem diretamente os diferentes antiandrogênicos, entre os quais os mais usados são a bicalutamida (que tem uma maior meia-vida, justificando sua administração uma vez ao dia) e a flutamida (com meia-vida mais curta, necessitando uso três vezes ao dia) (103). Entretanto, um ECR comparou o uso da bicalutamida *versus* flutamida, ambas em combinação com análogo de LHRH, e não conseguiu mostrar diferenças estatisticamente significativas em termos de progressão da doença a favor da bicalutamida (104).

Na tentativa de se prolongar os efeitos da hormonioterapia, além de diminuir custos desse tratamento e tentar se prevenir eventos adversos do tratamento, a hormonioterapia intermitente é uma opção de terapia recente e ainda controversa (44,90). Há uma revisão sistemática da Cochrane (104) que tenta avaliar a eficácia dessa modalidade terapêutica. Nessa revisão, foram selecionados 5 ECRs, todos de curta duração e tamanho de amostra pequeno, envolvendo no total 1.382 pacientes com câncer de próstata avançado. Nenhum desses estudos avaliou desfechos mais relevantes, como mortalidade global e específica por câncer de próstata. Além disso, eram estudos metodologicamente e clinicamente muito diferentes, o que dificultou a combinação destes em uma meta-análise. Os resultados mostram que a maioria dos ECR não demonstrou diferenças significativas de eventos adversos entre as diferentes formas de hormonioterapia, exceto um estudo no qual os pacientes sob tratamento intermitente tiveram menos impotência sexual.

Mais recentemente, dois estudos de impacto compararam a hormonioterapia administrada de forma intermitente e de forma contínua. Um ensaio clínico não conseguiu demonstrar a não inferioridade da terapia intermitente na sobrevida global em pacientes com doença metastática quando comparada ao tratamento contínuo, apresentando apenas um pequeno benefício na qualidade de vida nos pacientes que receberam tratamento intermitente em relação ao grupo controle (105). O segundo ECR avaliou pacientes com RB após radioterapia, seja como terapia primária ou de salvamento, para tratamento do câncer de próstata localizado, demonstrando não inferioridade da terapia intermitente demonstrou em relação à terapia contínua (106).

Uma revisão sistemática mais recente demonstrou que as duas modalidades de tratamento se equivalem em termos de sobrevida global, e que o uso intermitente apresenta uma melhor qualidade de vida dos indivíduos em relação ao uso contínuo. Com isso, a castração medicamentosa intermitente pode ser considerada uma alternativa segura no tratamento do câncer de próstata recorrente ou metastático (107).

A hormonioterapia deve ter seu emprego criterioso, pois existem eventos adversos que podem interferir negativamente na vida do paciente. Os mais comuns são diminuição da libido, disfunção erétil, fogachos, osteopenia com risco de fratura óssea não metastática, obesidade e síndrome metabólica, aumento do risco de doença cardiovascular, fadiga e ginecomastia (aumento do volume das mamas) com mastodínia (dor mamária) (108).

Aginecomastia e a mastodínia devem ser prevenidas e podem ser controladas pelo emprego de radioterapia nas mamas ou uso de tamoxifeno, ambos os tratamentos efetivos, como tamoxifeno superior à radioterapia em relação a ginecomastia (109), mas também com eventos adversos sistêmicos que se somam aos dos antiandrogênicos.

5.4 CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A HORMONIOTERAPIA

A doença resistente à castração é caracterizada por: a) progressão bioquímica em três medidas consecutivas do PSA em paciente com níveis de testosterona de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L), com um PSA acima de 2 ng/mL, ou b) progressão radiológica da doença num paciente com níveis de testosterona de castração, progressão essa definida pelo aparecimento de duas ou mais lesões ósseas na cintilografia ou aumento de lesões de tecidos moles usando-se o método *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) de avaliação (108).

Esse método assim define os tipos de resposta terapêutica (44): resposta completa – desaparecimento completo das lesões tumorais; resposta parcial – 30% ou mais de redução na soma dos maiores diâmetros das lesões tumorais; doença estável – sem alteração que classifique resposta ou progressão de doença; progressão de doença – 20% ou mais de aumento na soma dos maiores diâmetros das lesões tumorais.

Embora não existam evidências que suportem essa conduta, pois os estudos são retrospectivos e com resultados contraditórios, doentes com câncer de próstata progressivo, a despeito da hormonioterapia, e com testosterona em níveis de castração precisam continuar a hormonioterapia, pois os benefícios observados com a inibição dos receptores androgênicos sinalizam que permitir que os níveis de testosterona voltem a aumentar afeta os resultados do tratamento (44,90).

5.4.1 QUIMIOTERAPIA

O uso da quimioterapia do câncer de próstata originalmente se restringia ao tratamento da doença metastática avançada, refratária à hormonioterapia, e seu início normalmente está indicado quando tais pacientes tornam-se sintomáticos, ressaltando-se que, quando indicada a quimioterapia, a hormonioterapia não deve ser suspensa (44,90).

Estudos recentes têm sugerido o uso de quimioterapia paliativa concomitante à hormonioterapia como primeira linha terapêutica do câncer de próstata recém diagnosticado e com grande volume tumoral (metástase visceral; quatro ou mais lesões ósseas metastáticas, sendo pelo menos uma fora da pelve) (90, 110), devendo essa conduta ser analisada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade.

Para pacientes assintomáticos, a quimioterapia é experimental, restrita a ensaios clínicos.

Um dos estudos mais relevantes sobre a quimioterapia do câncer de próstata é a comparação entre o uso de docetaxel semanal, docetaxel a cada 3 semanas e mitoxantrona (111). Nesse estudo, 1.006 homens foram randomizados para receberem 5 mg de prednisona duas vezes ao dia, associada a 12 mg/m² de mitoxantrona a cada 3 semanas, a 75 mg/m² de docetaxel a cada 3 semanas ou a 30 mg/m² de docetaxel semanalmente. O grupo dos homens que receberam docetaxel a cada 3 semanas, comparado com o grupo dos que receberam mitoxantrona, apresentou um HR para morte de 0,76 (IC 95% 0,62-0,94; p=0,009). Enquanto isso, o grupo dos que receberam docetaxel semanal, comparado com o grupo mitoxantrona, teve uma HR de 0,91 (IC 95% 0,75-1,11; p=0,36). A sobrevida média no grupo do docetaxel a cada 3 semanas foi de 18,9 meses, enquanto que no do docetaxel semanal foi de 17,4 semanas e no da mitoxantrona, de 16,5 meses. Pacientes que receberam docetaxel também tiveram maiores quedas nos níveis de PSA e maiores índices de melhora na qualidade de vida. Dessa forma, concluiu-se que o fármaco de escolha no tratamento do câncer de próstata metastático, refratário à hormonioterapia e sintomático, é o docetaxel a cada 3 semanas associado a prednisona.

O estudo SWOG 9916 comparou docetaxel mais estramustina *versus* mitoxantrona mais prednisona,

encontrando uma sobrevida média no grupo docetaxel mais estramustina de 17 meses, contra 15,6 meses no grupo da mitoxantrona associada a prednisona (112).

A mitoxantrona não demonstra um benefício no aumento da sobrevida dos pacientes com câncer de próstata metastático e sintomático; porém, quando a mitoxantrona associada a prednisona foi comparada com a prednisona (113), observou-se que a associação resulta em uma resposta significativa na palição dos sintomas da doença. Assim como neste estudo, a associação de mitoxantrona com hidrocortisona para controle da dor foi superior à hidrocortisona isolada, apesar de não se observar melhora na sobrevida dos doentes (114).

Para os pacientes que progridem após tratamento com docetaxel, uma segunda linha de tratamento, utilizando o cabazitaxel com prednisona, foi avaliada em um estudo envolvendo 755 pacientes, que foram randomizados entre os grupos cabazitaxel mais prednisona e mitoxantrona mais prednisona (foi utilizada a mitoxantrona, pois esta resulta em algum benefício nesse tipo de pacientes) (115). Os pacientes do grupo cabazitaxel apresentaram um aumento da sobrevida global de 15,1 meses contra 12,7 meses no grupo mitoxantrona ($p < 0,0001$). Além disso, ocorreu um aumento da sobrevida livre de progressão da doença no grupo do cabazitaxel. Em contrapartida, os pacientes que receberam cabazitaxel apresentaram maiores eventos adversos que os pacientes que receberam mitoxantrona. Observe-se que se trata de um estudo pequeno, com ganho de sobrevida de somente 3 meses.

O cetoconazol interfere na síntese de esteroides pela adrenal e de testosterona pelas células de Leydig, levando a uma queda abrupta dos níveis de testosterona, mas rapidamente reversível, o que traz a necessidade de doses altas (400 mg de 8-8 horas) desse medicamento para obter-se o efeito desejado de castração hormonal. Em função do efeito de supressão adrenal, o cetoconazol deve ser usado em associação com hidrocortisona (116). Por apresentar um declínio rápido em sua eficácia, e também eventos adversos consideráveis, o cetoconazol é utilizado como terapia hormonal de segunda linha, para pacientes que estão em escape hormonal (117).

Um ECR de fase III foi publicado, utilizando a abiraterona, medicamento que possui um efeito de inibir a produção de testosterona nos testículos, nas adrenais e nas próprias células neoplásicas prostáticas. Pacientes com resistência androgênica, e que já foram tratados com algum esquema de quimioterapia (incluindo o docetaxel), foram selecionados para o estudo. A abiraterona, associada à prednisona, foi comparada com placebo e prednisona, e demonstrou uma sobrevida média de 14,8 meses entre os 797 pacientes que receberam a abiraterona, enquanto o grupo placebo, composto por 398 pacientes, teve sobrevida média de 10,9 meses. Os desfechos secundários (tempo de progressão do PSA, sobrevida livre de progressão e número de pacientes que apresentaram redução do PSA após o tratamento) também foram a favor da abiraterona (118). O uso da abiraterona também mostrou benefícios em pacientes que apresentam neoplasia prostática resistente à castração e que ainda não receberam quimioterapia, conforme estudos mais recentemente publicados (119-121). Esse benefício se manifestou pelo atraso na progressão das lesões ósseas, aumento do tempo livre de quimioterapia, com uma melhora da sobrevida mediana global de 34,7 meses para os pacientes que foram tratados com abiraterona, contra 30,3 meses para os pacientes que receberam placebo mais prednisona (121). Tais resultados, porém, devem ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade.

Quando comparada ao cetoconazol, em pacientes com doença metastática refratários ao docetaxel, a abiraterona demonstrou melhores resultados na resposta do PSA e sobrevida livre de progressão radiológica e bioquímica, entretanto a sobrevida global não foi estatisticamente maior. Além disso, a abiraterona demonstrou menos eventos adversos que o cetoconazol (122).

A enzalutamida é um antagonista do receptor androgênico que demonstrou superioridade relativamente ao placebo, quando utilizada em casos de câncer de próstata resistente à castração, em pacientes que já

havam utilizado docetaxel, de acordo com o ensaio clínico *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Investigational Drug MDV3100 (AFFIRM)*. Com um seguimento mediano de 14,4 meses, os pacientes que utilizaram o medicamento tiveram sobrevida mediana de 18,4 meses contra 13,6 meses no grupo placebo (123). O uso da enzalutamida também mostrou um benefício na sobrevida livre de progressão radiológica, atraso no início da radioterapia e na sobrevida global (redução de 29% no risco de morte) em pacientes resistentes à castração, que receberam o tratamento antes da quimioterapia (124). Da mesma forma, tais resultados, porém, devem ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade.

Vacinas também já foram estudadas para o tratamento do câncer de próstata, mas os resultados são pouco consistentes (125), e não estão aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O uso de bisfosfonatos (inibidores da osteólise) no tratamento do câncer de próstata metastático tem o objetivo de inibir a reabsorção óssea, oferecendo controle das complicações ósseas e, eventualmente, reduzindo a dor.

O zoledronato (ácido zoledrônico) é um bisfosfonato mais potente do que o pamidronato. Foi testado, contra placebo, em pacientes com metástase óssea de câncer prostático sensível e refratária à hormonioterapia. O ácido zoledrônico é o primeiro bisfosfonato a demonstrar eficácia tanto em lesões líticas como blásticas. Em um estudo envolvendo 236 pacientes com câncer de próstata, o pamidronato não foi mais efetivo do que o placebo para reduzir a dor ou eventos ósseos adversos aos 6 meses de tratamento, e o ácido zoledrônico foi bem tolerado e seguro (126,127).

Nos casos de doença resistente à castração, o zoledronato foi testado, contra placebo, em doses de 4 mg ou 8 mg, em um estudo que envolveu mais de 600 pacientes com câncer de próstata resistente à castração e com metástases ósseas. Pacientes do grupo de 4 mg tiveram menos eventos ósseos e menos fraturas patológicas do que o grupo placebo, com valores estatisticamente significativos. Devido à alta toxicidade renal, os pacientes que receberam 8 mg foram realocados para o grupo de 4 mg (128). O intervalo de doses preconizado é de 3 a 4 semanas.

Para o uso de inibidor de osteólise, o doente precisa estar em tratamento efetivo com hormonioterapia ou quimioterapia. A terapia com bisfosfonato, uma vez iniciada, é mantida até haver evidência de progressão da doença óssea (ou seja, ausência de eficácia do próprio inibidor, da quimioterapia ou da hormonioterapia), de efeitos colaterais (hipocalcemia, por exemplo) e de declínio da capacidade funcional (*performance status*, PS). Ou seja, havendo progressão de doença (considerando que não seja apenas bioquímica – aumento isolado do PSA) e não estando o doente sob tratamento antitumoral efetivo (se a doença progrediu após a hormonioterapia cirúrgica e medicamentosa e após a quimioterapia), inexistente indicação de inibidor de osteólise isolado, mesmo que o doente tenha sido bilateralmente orquiectomizado (129).

O denozumabe, um anticorpo monoclonal, também conta com estudo que apresentou seu benefício na prevenção de complicações ósseas, com uma baixa taxa de toxicidade (130), devendo ser submetido à análise da CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade, para sua recomendação.

Radiofármacos também controlam a dor óssea em pacientes com doença metastática. Revisões sistemáticas avaliaram o uso de radiofármacos e demonstraram que essas terapias são eficazes e seguras no controle da dor óssea (131,132). Considerando-se o câncer de próstata, o tratamento com radioisótopo é indicado nos casos resistentes à castração, com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas, devendo ser o radiofármaco manipulado e aplicado em serviço de medicina nuclear.

Mais recentemente, foi publicado um estudo que utilizou rádio-223 em pacientes com câncer de próstata resistente à castração e com metástases ósseas (duas ou mais lesões ósseas, sem metástase visceral), independentemente de terem recebido quimioterapia prévia. Os pacientes que receberam o rádio-223 tiveram melhora na sobrevida global (14,9 versus 11,3 meses) (133). Embora tais resultados devam ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade, o procedimento 03.03.12.005-3 - Tratamento de dor/metástase óssea com radioisótopo (por paciente – exceto câncer de tireoide) tem utilização livre em caso de metástases ósseas, vez que não contém atributo restritivo.

6 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A avaliação da resposta terapêutica é realizada pelo método RECIST. Porém, o tempo de duplicação do PSA é um instrumento utilizado para se predizer o risco de recidiva local *versus* à distância. Um tempo de duplicação menor que 3 meses sugere uma doença agressiva e com grande probabilidade de ser metastática (134). É importante lembrar que se deve proceder à dosagem dos níveis de testosterona nos pacientes com bloqueio medicamentoso, que devem estar abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L para serem considerados em nível de castração(108).

A magnitude da queda do PSA após o início da terapia antiandrogênica nos pacientes submetidos a esse tipo de tratamento tem influência na sua sobrevida. Pacientes que atingem níveis de PSA abaixo de 0,2 ng/mL após a introdução do tratamento têm bom prognóstico, enquanto aqueles que não atingem um nadir abaixo de 4 ng/mL após 7 meses do início do tratamento têm um prognóstico reservado (sobrevida média de aproximadamente 1 ano) (109).

6.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Pacientes que tiverem qualquer tipo de intolerância de grau 3 e 4, de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 4 (135), ou considerada grave devem ter sua dose reduzida, conforme avaliação médica. Pacientes devem retomar o tratamento apenas quando a toxicidade retornar para grau 1 ou 2. Aqueles que não tolerarem doses reduzidas devem ter seu tratamento suspenso. Essa conduta simplificada deve levar em conta o medicamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício obtido pelo paciente.

7 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento do raquitismo por deficiência de vitamina D deve ser feito com a suplementação dessa vitamina. Além disso, doses adequadas de cálcio e exposição solar devem ser orientadas. Suplementação de vitamina D está recomendada para crianças a partir de 1-2 meses de vida até a adolescência (400 UI por dia) para prevenção da deficiência vitamínica (22). Em regiões onde a ingestão de cálcio é insuficiente, a suplementação da dieta com esse elemento também já se demonstrou eficaz em diminuir achados radiológicos compatíveis com raquitismo (23).

A definição do valor de RB após a prostatectomia radical é diferente do valor de recidiva pós-radioterapia. Nos pacientes que foram submetidos a prostatectomia radical, o valor de PSA mais utilizado é acima de 0,2 ng/mL (136). Alguns autores preferem estabelecer um valor acima de 0,4 ng/mL como indicador de RB após a prostatectomia radical (137); entretanto, o valor acima de 0,2 ng/mL é o mais aceito.

Nos casos de pacientes submetidos à radioterapia, o conceito de RB é diferente, sendo a definição atual mais aceita o aumento do PSA de 2 ng/mL acima do nadir após o tratamento como critério de RB (72).

A monitorização do PSA deverá ser realizada com maior frequência nos primeiros meses após a cirurgia ou radioterapia, podendo ser aferido com intervalos maiores após os primeiros anos se não houver suspeita de recidiva. Sugere-se a mensuração do PSA aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento inicial; semestralmente até o terceiro ano; e anualmente após esse período (23). O tempo de duplicação do PSA auxilia a prever o tipo de recidiva. Quando o tempo de duplicação é menor do que 3 a 6 meses, ele está mais correlacionado com recidiva à distância, enquanto um tempo de duplicação acima de 11 a 13 meses está mais a favor de uma recidiva local (138,139).

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata devem ser preferencialmente atendidos em hospitais habilitados como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) ou Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) com radioterapia, com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o acompanhamento. Se atendidos em hospitais gerais, estes devem atuar em cooperação técnica, referência e contrarreferência com hospitais habilitados em oncologia e radioterapia.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com diagnóstico, estadiamento, tratamento, manejo das doses e controle dos eventos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para atendimento adequado e obtenção dos resultados terapêuticos esperados. Em alguns desses hospitais, serviços como a medicina nuclear e a radioterapia são referenciais.

Exceto pela talidomida para o tratamento do mieloma múltiplo; o mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo; o trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locorregionalmente avançado; o rituximabe para a quimioterapia do linfoma difuso de grandes células B e do linfoma folicular; e o dasatinibe e o nilotinibe para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica de adultos, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais as terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos, que eles livremente padronizam, adquirem e fornecem. Cabe aos hospitais codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do(s) medicamento(s) antineoplásico(s) é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidade e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no sistema de gerenciamento dessa tabela, o SIGTAP (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são compatíveis com o tratamento cirúrgico do câncer de próstata:

- 04.09.03.002-3 - Prostatectomia suprapúbica
- 04.09.03.003-1 - Prostatovesiculectomia radical
- 04.09.03.004-0 - Ressecção endoscópica de próstata
- 04.09.04.014-2 - Orquiectomia subcapsular bilateral
- 04.16.01.012-1 - Prostatectomia em oncologia
- 04.16.01.013-0 - Prostatovesiculectomia radical em oncologia

Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são compatíveis com a radioterapia do adenocarcinoma de próstata:

PROCEDIMENTOS PRINCIPAIS

- 03.03.12.005-3 - Tratamento de dor/metástase óssea com radioisótopo (por paciente – exceto câncer de tireoide)
- 03.04.01.006-5 - Braquiterapia com iodo-125/ouro-198
- 03.04.01.007-3 - Braquiterapia de alta taxa de dose (por inserção)
- 03.04.01.009-0 - Cobaltoterapia (por campo)
- 03.04.01.011-1 - Internação para radioterapia externa (cobaltoterapia/acelerador linear)
- 03.04.01.011-1 - Radioterapia com acelerador linear só de fótons (por campo)
- 03.04.01.029-4 - Radioterapia com acelerador linear de fótons e elétrons (por campo)

PROCEDIMENTOS SECUNDÁRIOS

- 03.04.01.008-1 - Verificação por imagem em radioterapia
- 03.04.01.015-4 - Máscara/imobilização personalizada (por tratamento)
- 03.04.01.018-9 - Planejamento complexo (por tratamento)
- 03.0-4.01.0197 - Planejamento de braquiterapia de alta taxa de dose (por tratamento)
- 03.04.01.030-8 - Colimação personalizada
- 03.04.01.031-6 - Planejamento tridimensional (por tratamento)
- 03.04.01.034-0 - Narcose para braquiterapia de alta taxa de dose (por procedimento)

Os seguintes procedimentos da tabela do SUS são voltados para a quimioterapia de adultos com adenocarcinoma de próstata:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

- 03.04.02.007-9 – Hormonioterapia do adenocarcinoma de próstata avançado – 1ª linha
- 03.04.02.006-0 – Hormonioterapia do adenocarcinoma de próstata avançado – 2ª linha
- 03.04.02.008-7 – Quimioterapia do adenocarcinoma de próstata resistente a hormonioterapia

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOAJUVANTE/CITORREDUTORA) – ADULTO

- 03.04.04.020-7 – Hormonioterapia prévia à radioterapia externa do adenocarcinoma de próstata

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) – ADULTO

- 03.04.05.034-2 – Hormonioterapia adjuvante à radioterapia externa do adenocarcinoma de próstata

A hormonioterapia paliativa do adenocarcinoma de próstata é feita em sequência de linhas, e a mudança de linha deve ser feita pela progressão tumoral, para que se justifique a continuidade da hormonioterapia na linha subsequente:

- 1ª linha: Supressão androgênica (bloqueio hormonal cirúrgico). Nos casos em que o procedimento cirúrgico for contraindicado, utiliza-se o bloqueio medicamentoso com agonista/antagonista de GnRH/análogo de LHRH.
- 2ª linha: Supressão androgênica mais antiandrogênio de ação periférica. Tendo-se observado progressão tumoral na vigência da hormonioterapia de 1ª linha e mantendo-se a testosterona sérica em nível acima de 50 ng/mL, acrescenta-se à supressão androgênica um antiandrogênio esteroidal ou não esteroidal. NOTA: Caso o homem esteja recebendo antagonista de GnRH/análogo de LHRH como hormonioterapia de 1ª linha, esta deve ser substituída pela supressão androgênica cirúrgica, salvo se contraindicada.

A progressão tumoral é atestada pelo aumento progressivo do PSA, pela piora de lesão óssea ou pelo acometimento visceral.

A radioterapia das mamas, em caso de bloqueio hormonal cirúrgico ou medicamentoso de homem com câncer de próstata, tem a finalidade de prevenir (ou tratar, e nesse caso com menor eficiência) um efeito colateral do bloqueio hormonal – a ginecomastia –, que costuma ser doloroso. Assim, o procedimento solicitado *per se* não tem finalidade antineoplásica, sendo no SUS codificado como 03.04.01.023-5 – Radioterapia de doença ou condição benigna (por campo). Quanto ao número de campos autorizáveis para essa radioterapia, o máximo seria de seis campos (1 campo/dia/mama vezes 3 dias) em caso de irradiação com feixe de elétrons por meio de acelerador de fótons e elétrons, ou 12 campos (2 campos/dia/mama vezes 3 dias) em caso de irradiação com fótons por meio de unidade de cobalto ou de acelerador só de fótons.

O inibidor de osteólise pode ser autorizado como procedimento principal (doente biorquiectomizado) ou secundário ao procedimento de hormonioterapia ou de quimioterapia em caso de metástases sintomáticas osteolíticas ou mistas (osteoblásticas e osteolíticas).

Como, em caso de adenocarcinoma de próstata histopatologicamente confirmado, existe uma correlação direta de alto grau de certeza, com sensibilidade e especificidade comprovadas, entre o valor e o tempo de duplicação do PSA e o volume e as atividades tumorais, a autorização de hormonioterapia na RB sem metástase é igualmente válida. Isso ocorre pois o aumento progressivo do PSA em caso de adenocarcinoma de próstata histopatologicamente confirmado e já tratado configura-se como recidiva, mesmo que ainda não se detecte lesão local (recidiva) ou à distância (metástase), assintomática, por exame de imagem. O caso em estágio III é locorregionalmente avançado. A autorização de hormonioterapia paliativa em estágio clínico III é, assim, válida, pois um tumor nesse estágio é inoperável, com possibilidade terapêutica de radioterapia ou hormonioterapia paliativas. Assim, essas duas condições justificam a autorização de procedimento de hormonioterapia paliativa do adenocarcinoma de próstata sem metástase ou recidiva tumoral locorregional.

Deve-se observar os seguintes aspectos para a autorização do procedimento 03.04.02.008-7 – Quimioterapia do adenocarcinoma de próstata resistente à castração:

- a. Caracterização da refratariedade à castração (item 5.4 – Câncer de próstata refratário à castração): (a) progressão bioquímica em três medidas consecutivas do PSA em paciente com níveis de testosterona de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L), com um PSA acima de 2 ng/mL; ou (b) progressão radiológica da doença em paciente com níveis de testosterona de castração (aparecimento de duas

ou mais lesões ósseas na cintilografia ou aumento das lesões de tecidos moles, com o uso do método RECIST de avaliação da resposta terapêutica).

- b. O uso da quimioterapia no câncer de próstata restringe-se ao tratamento da doença metastática avançada, refratária à castração, e seu início está indicado quando os pacientes se tornam sintomáticos.
- c. Caracterizada a refratariedade conforme os critérios acima enunciados, a hormonioterapia não deve ser suspensa quando indicada a quimioterapia.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e a garantia do atendimento dos doentes, e facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional de 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); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou do protocolo adotado no hospital; a regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e a administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod) (129); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Embora os resultados do uso do rádio-223 em pacientes com câncer de próstata resistente à castração e com metástases ósseas (duas ou mais lesões ósseas, sem metástase visceral) devam ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade, o procedimento 03.03.12.005-3 - Tratamento de dor/metástase óssea com radioisótopo (por paciente – exceto câncer de tireoide) tem utilização livre em caso de metástases ósseas, vez que não contém atributo restritivo.

9 REFERÊNCIAS

1. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* 2008;9(8):730-56.
2. Howlader N, Noone A, Krapcho Mea. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [acesso em 26/11/2015]. Disponível em: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2015 [acesso em 22/02/2016]. p. 122. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>
4. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. 4th volume. Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features and Print;2011.
5. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):215-24.
6. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1192-202.

7. Wilt TJ, Macdonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Tacklind J, Somerfield MR, et al. 5- α -Reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2010;106(10):1444-51.
8. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009;301(1):39-51.
9. Jiang L, Yang KH, Tian JH, Guan QL, Yao N, Cao N, et al. Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer.* 2010;62(6):719-27.
10. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, Sandler RS, Summers RW, Bresalier RS, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):432-5.
11. Alkhenizan A, Hafez K. The role of vitamin E in the prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Saudi Med.* 2007;27(6):409-14.
12. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Riccardi D, Besterman-Dahan K, Seigne J, et al. The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk. *Prostate.* 2004;59(2):141-7.
13. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(10):766-71.
14. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010;341:c4543.
15. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2011;107(6):882-91.
16. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(2):125-32.
17. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8.
18. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-9. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009;360(17):1797.
19. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014;384(9959):2027-35.
20. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2013;190(2):419-26.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Informativo - Detecção precoce: monitoramento das ações de controle do câncer de próstata. Coordenação de Prevenção e Vigilância[Internet]. Boletim ano 5, n. 2 maio/ agosto 2014. Rio de Janeiro: INCA; 2014 [acesso em xx 25/11/2015]. p.8. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Informativo_Deteccao_Prececo_2_agosto_2014.pdf

22. Heidenreich APJ, Bastian J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 1) Prostate-specific antigen (PSA) best practice statement: 2009 update American Urological Association 2009 (AUA); 2009
23. Heidenreich AC, Bastian P, Bellmunt J, Bolla Mea. Guidelines on Prostate Cancer - European Urological Association; 2013.
24. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2002;12(9):2294-302.
25. União Internacional Contra o Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 7a ed. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer; 2012. [acesso em 26/11/2015]. p. 356. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf
26. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer.* 2002;95(2):281-6.
27. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2141-9.
28. Hegarty J, Beirne PV, Walsh E, Comber H, Fitzgerald T, Wallace Kazer M. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(11):CD006590.
29. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(16):1144-54.
30. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int.* 2008;102(1):10-4.
31. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):126-31.
32. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(18):1708-17.
33. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(11):781-9.
34. Yu HY, Hevelone ND, Lipsitz SR, Kowalczyk KJ, Hu JC. Use, costs and comparative effectiveness of robotic assisted, laparoscopic and open urological surgery. *J Urol.* 2012;187(4):1392-8.
35. Yuh B, Artibani W, Heidenreich A, Kimm S, Menon M, Novara G, et al. The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in the management of high-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2014;65(5):918-27.
36. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009;55(5):1037-63.
37. Hu JC, Wang Q, Pashos CL, Lipsitz SR, Keating NL. Utilization and outcomes of minimally invasive radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2278-84.

38. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):431-52.
39. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering T, Carroll P, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):382-404.
40. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 2006;98(4):788-93.
41. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(1):9-17.
42. Yee DS, Lowrance WT, Eastham JA, Maschino AC, Cronin AM, Rabbani F. Long-term follow-up of 3-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy in a randomized trial. *BJU Int.* 2010;105(2):185-90.
43. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int.* 2006;97(2):247-54.
44. Scher HI, Scardino PT, and Zelefsky MJ. Cancer of the Prostate. In: DeVita, Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (editors). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology.* 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 932-80.
45. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):1904-11.
46. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S123-9.
47. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S116-22.
48. Roach M 3rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S130-4.
49. Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother Oncol.* 2009;93(2):153-67.
50. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9149):267-72.
51. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):1124-9.
52. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Stürmer T, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012;307(15):1611-20.

53. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol.* 2004;71(1):29-33.
54. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2008;179(5 Suppl):S20-4.
55. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama.* 1998;280(11):969-74.
56. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi106-14.
57. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(7):821-7.
58. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1285-90.
59. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9327):103-6.
60. Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, Lawton CA, Russell AH, Machtay M. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):947-56.
61. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(23):3904-11.
62. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(5):1097-105.
63. Lebesque JV, Bruce AM, Kroes AP, Touw A, Shouman RT, van Herk M. Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(5):1109-19.
64. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(4):1019-34.
65. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(10):1233-9.

66. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(1):3-12.
67. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(1):67-74.
68. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003;169(2):517-23.
69. Wright EJ, Fang J, Metter EJ, Partin AW, Landis P, Chan D, et al. Prostate specific antigen predicts the long-term risk of prostate enlargement: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol.* 2002;167(6):2484-7; discussion 2487-8.
70. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999;281(17):1591-7.
71. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol.* 2007;177(2):540-5.
72. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):965-74.
73. Taylor N, Kelly JF, Kuban DA, Babaian RJ, Pisters LL, Pollack A. Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(3):755-63.
74. Pazona JF, Han M, Hawkins SA, Roehl KA, Catalona WJ. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol.* 2005;174(4 Pt 1):1282-6.
75. Cheung R, Kamat AM, de Crevoisier R, Allen PK, Lee AK, Tucker SL, et al. Outcome of salvage radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy with or without hormonal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(1):134-40.
76. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2008;299(23):2760-9.
77. Cotter SE, Chen MH, Moul JW, Lee WR, Koontz BF, Anscher MS, et al. Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. *Cancer.* 2011;117(17):3925-32.
78. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA.* 2004;291(11):1325-32.
79. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor *J Urol.* 2002;168(2):530-5.

80. Gotto GT, Yunis LH, Vora K, Eastham JA, Scardino PT, Rabbani F. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *J Urol*. 2010;184(1):136-42.
81. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Stephenson AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(2):448-53.
82. Sanderson KM, Penson DF, Cai J, Groshen S, Stein JP, Lieskovsky G, et al. Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. *J Urol*. 2006;176(5):2025-31; discussion 2031-2.
83. Heidenreich AP, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem: European Association of Urology (EAU); 2012.
84. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*. 2005;95(6):751-6.
85. Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol*. 1998;29(8):856-62.
86. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296(19):2329-35.
87. Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, Pisansky TM, Sandler HM, Kuban DA, et al. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology*. 2008;72(6):1298-302; discussion 1302-4.
88. Bastide C, Rossi D, Lechevallier E, Bladou F, Barriol D, Bretheau D, et al. Seminal vesicle invasion: what is the best adjuvant treatment after radical prostatectomy? *BJU Int*. 2012;109(4):525-30; discussion 531-2.
89. Cremers RG, van Lin EN, Gerrits WL, van Tol-Geerdink JJ, Kiemeney LA, Vergunst H, et al. Efficacy and tolerance of salvage radiotherapy after radical prostatectomy, with emphasis on high-risk patients suited for adjuvant radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2010; 97(3):467-73.
90. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Prostate Cancer. Version 1; 2015. [acesso em 25/11/2015]. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
91. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003506.
92. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*. 2007;99(6):1383-9.
93. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001526.
94. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355(9214):1491-8.

95. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*. 2002;95(2):361-76.
96. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2004;93(9):1177-82.
97. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate carcinoma. Analysis of time to progression. CASODEX Combination Study Group. *Cancer*. 1996;78(10):2164-9.
98. Lukka H, Waldron T, Klotz L, Winqvist E, Trachtenberg J. Maximal androgen blockade for the treatment of metastatic prostate cancer--a systematic review. *Curr Oncol*. 2006;13(3):81-93.
99. Robinson MR, Smith PH, Richards B, Newling DW, de Pauw M, Sylvester R. The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol*. 1995;28(4):273-83.
100. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr*. 1988;(7):165-70.
101. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):566-77.
102. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol*. 1996;29(1):47-54.
103. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2927-41.
104. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, Soares BG, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005009.
105. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1314-25.
106. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, Frymire E, Malone S, Chin J, Nabid A, Warde P, Corbett T, Angyalfi S, Goldenberg SL, Gospodarowicz MK, Saad F, Logue JP, Hall E, Schellhammer PF, Ding K, Klotz L *N Engl J Med*. 2012;367(10):895.
107. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2015;1(9):1261-9.
108. N. M, Bastian P, Bellmunt Jea. Guidelines on Prostate Cancer 2014. [acesso em 26/11/2015]. Disponível em: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
109. Viani GA, Bernardes da Silva LG, Stefano EJ. Prevention of gynecomastia and breast pain caused by androgen deprivation therapy in prostate cancer: tamoxifen or radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(4):e519-24.

110. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737-46.
111. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-12.
112. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1513-20.
113. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*. 1996;14(6):1756-64.
114. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2506-13.
115. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
116. Trachtenberg J, Pont A. Ketoconazole therapy for advanced prostate cancer. *Lancet*. 1984;2(8400):433-5.
117. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1025-33.
118. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.
119. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-48.
120. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol*. 2014;66(5):815-25.
121. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):152-60.
122. Peer A, Gottfried M, Sinibaldi V, Carducci M, Eisenberger M, Sella A, et al. Comparison of abiraterone acetate versus ketoconazole in patients with metastatic castration resistant prostate cancer refractory to docetaxel. *Prostate*. 2014;74(4):433-40.
123. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-97.
124. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371:424-33.

125. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-22.
126. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3150-7.
127. Lipton A, Small E, Saad F, Gleason D, Gordon D, Smith M, et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest*. 2002;20 Suppl 2:45-54.
128. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1458-68.
129. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais [Internet]. 21a ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI; 2015 [acesso em 26/11/2015]. p. 135. Disponível em: http://sia.datasus.gov.br/documentos/listar_ftp_apac.php.
130. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):745-55.
131. D'Angelo G, Sciuto R, Salvatori M, Sperduti I, Mantini G, Maini CL, et al. Targeted "bone-seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56(6):538-43.
132. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol*. 2005;75(3):258-70.
133. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-23.
134. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(18):1376-83.
135. Institute NC. Common Toxicity Criteria Adverse Events version 4.0 (CTCAEv4.0). [acesso em 10 out 2012]. Disponível em: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
136. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract*. 2004;58(4):382-90.
137. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3973-8.
138. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol*. 1995;154(4):1412-7.
139. Zagars GK, Pollack A. The fall and rise of prostate-specific antigen. Kinetics of serum prostate-specific antigen levels after radiation therapy for prostate cancer. *Cancer*. 1993;72(3):832-42.

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Sandro José Martins (SAS)
Tacila Pires Mega (DGITS)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Tacila Pires Mega
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

Gustavo Schroeder
Brasil Silva Neto
Marta Nassif Pereira Lima
Daniela Lessa da Silva
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Bárbara Corrêa Krug
Karine Medeiros Amaral



Dermatomiosite e Polimiosite

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1692, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2016.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso de suas atribuições;

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatomiosite e Polimiosite.

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a dermatomiosite e polimiosite no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com estas doenças;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a Consulta Pública nº 21/SCTIE/MS, de 11 de agosto de 2016, que torna pública para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) relativa à proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatomiosite e Polimiosite; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Dermatomiosite e Polimiosite.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da dermatomiosite e polimiosite, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da dermatomiosite e polimiosite.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essas doenças em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 206/SAS/MS, de 23 de abril de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 77, de 26 de abril de 2010, seção 1, páginas 54-56.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada revisão da literatura na data de 15/01/2010 nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase e biblioteca Cochrane.

Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a seguinte estratégia: “dermatomyositis/therapy”[Mesh Term] OR “polymyositis/therapy”[Mesh Term] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND “humans”[MeSH Term], resultando em 68 estudos. No Embase, foi utilizada a estratégia (‘dermatomyositis’/exp OR ‘polymyositis’/exp) AND ‘drug therapy’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim”, que resultou em 130 estudos. Quando analisados individualmente, a maioria foi excluída por referir-se a outras condições clínicas, apresentar desfechos sem relevância ao presente protocolo ou estudar medicamentos sem registro no país. Foram incluídos 15 estudos considerados relevantes.

A busca na biblioteca Cochrane localizou uma revisão sistemática relacionada ao tema, já localizada na busca acima.

Foram também utilizados uma diretriz internacional de tratamento, capítulos de livro-texto, capítulo da base UpToDate 17.3 relacionado ao tema, e artigos não indexados considerados relevantes pelos autores.

Em 21/09/2015, foi realizada atualização da busca na literatura. Na base MEDLINE/PubMed, utilizando-se a estratégia (“Dermatomyositis/therapy”[Mesh]) OR “Polymyositis/therapy”[Mesh] Filters: Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, From 2010/01/16, Humans, English, Portuguese, Spanish, obtiveram-se 106 resultados; destes, 2 foram selecionados para análise.

Na base Embase, com a estratégia “‘dermatomyositis’/exp OR ‘polymyositis’/exp AND ‘drug therapy’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [16-1-2010]/sd”, foram obtidos 47 resultados; destes, três foram selecionados para análise.

Busca na biblioteca Cochrane com o termo “Dermatomyositis OR polymyositis” (title, abstract, keywords) localizou 29 revisões sistemáticas, sendo duas selecionadas para leitura.

Foi ainda consultado o UpToDate versão 22.10. Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, e a atualização da busca resultou na inclusão de duas novas referências.

2 INTRODUÇÃO

As miopatias inflamatórias são um grupo heterogêneo de doenças que se caracterizam por fraqueza muscular proximal e elevação sérica de enzimas originadas da musculatura esquelética. Embora não existam sistemas de classificação de doença prospectivamente validados, a classificação originalmente proposta por Bohan e Peter (1) é amplamente utilizada. São reconhecidos cinco subtipos de doença: polimiosite primária idiopática (PM), dermatomiosite primária idiopática (DM), PM ou DM associada à neoplasia, PM ou DM juvenil e PM ou DM associada a outras doenças do colágeno. Com a finalidade de reduzir a heterogeneidade nos critérios diagnósticos e de resposta terapêutica nos estudos sobre miopatias inflamatórias, em 2005 um consenso internacional de especialistas definiu padrões a serem utilizados em pesquisa clínica (2). No entanto, por não serem validados na prática clínica, não serão recomendados neste Protocolo.

Na PM/DM, a principal manifestação é a fraqueza proximal e simétrica de cinturas escapular e pélvica e de musculatura cervical. Dependendo do grau da perda de força, o paciente pode manifestar desde fadiga e intolerância ao exercício até marcha cambaleante e dificuldade para subir escadas. A evolução tende a ser gradual e progressiva. Poucos pacientes podem apresentar mialgia associada. Disfagia, distúrbios cardíacos, acometimento respiratório, vasculite e calcificações subcutâneas (calcinoses) são manifestações extramusculares possíveis.

A DM se diferencia da PM pelo acometimento cutâneo. As pápulas de Gottron são consideradas patognomônicas de DM e consistem de pápulas róseas ou violáceas localizadas nas superfícies extensoras das articulações interfalangeanas e metacarpofalangeanas, cotovelos, joelhos e maléolo medial. O sinal de Gottron é um eritema macular com a mesma distribuição das pápulas de Gottron. O heliótropo, caracterizado por lesões eritematosas ou violáceas nas pálpebras superiores, é outro sinal típico. Além disso, são observadas manchas ou placas eritematosas desencadeadas por fotoexposição, com distribuição característica no tórax superior, ombros e dorso (sinal do xale) ou no pescoço e tórax anterior em "V" (sinal do decote). Fissuras e descamação podem ocorrer nas polpas digitais dos quirodáctilos e são referidas como "mãos de mecânico" (3).

A etiologia das miopatias inflamatórias permanece desconhecida. Há relatos de associação com antígenos de histocompatibilidade, agentes ambientais e autoimunidade. A incidência anual de PM e DM é estimada em menos de 10 casos por milhão de indivíduos. As mulheres são mais afetadas numa proporção aproximada de 2:1, havendo um pico bimodal de surgimento da doença entre os 5-15 anos e os 45-65 anos (4).

O curso da doença é variável. A maioria dos pacientes responde satisfatoriamente ao tratamento inicial com glicocorticoide (GC), especialmente na DM. Adicionalmente, é possível identificar outros padrões evolutivos com um período de remissão inicial seguida de um ou mais episódios de recidiva, curso monocíclico ou refratário ao tratamento usual. Dentre os fatores de mau prognóstico pode-se destacar o diagnóstico inicial em idosos, grau avançado de fraqueza muscular no momento do diagnóstico, disfunção da musculatura respiratória, presença de disfagia, demora no início do tratamento após 6 meses do início dos sintomas, acometimento pulmonar (doença intersticial pulmonar) ou cardíaco (miocardite) e associação com neoplasia (5-7).

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)

- M33.0 Dermatomiosite juvenil
- M33.1 Outras dermatomiosites
- M33.2 Polimiosite

4 DIAGNÓSTICO

Os critérios clássicos descritos por Bohan e Peter ainda são úteis para a orientação classificatória e diagnóstica de DM/PM. Após a exclusão de outras etiologias, como infecciosas, metabólicas, tóxicas, distróficas, endocrinológicas e de miopatias mitocondriais e por corpúsculo de inclusão (1, 2, 8), devem ser levados em consideração os seguintes critérios, conforme o Quadro 1:

- Fraqueza muscular proximal das cinturas pélvica e escapular;
- Evidência de miosite à biópsia muscular: os parâmetros mais utilizados para evidenciar inflamação muscular incluem necrose de fibras musculares do tipo I e II; fagocitose de elementos celulares; degeneração e regeneração de fibras musculares com variação no diâmetro das fibras musculares; e infiltrado linfomonocitário endomisial na PM e perimisial e perivascular na DM;
- Elevação de qualquer enzima muscular sérica: creatinofosfoquinase (CPK), sendo essa mais sensível, ou aldolase ou desidrogenase láctica (DHL), ou aminotransferases [em particular, a aspartato-aminotransferase (AST)/transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)];
- Eletromiografia compatível com miopatia: potenciais de unidade motora polifásicos, de baixa amplitude e de curta duração; fibrilações, mesmo em repouso; descargas de formato bizarro e repetitivas;
- Lesões cutâneas características de DM: heliótropa; pápulas de Gottron; sinal de Gottron.

Quadro 1- Critérios diagnósticos

DIAGNÓSTICO	DERMATOMIOSITE	POLIMIOSITE
Definitivo	Presença de quatro critérios *	Presença de quatro critérios
Provável	Presença de três critérios *	Presença de três critérios
Possível	Presença de dois critérios *	Presença de dois critérios

O fator antinuclear (FAN) é positivo em 80% dos pacientes com PM ou DM (9). Aproximadamente 30% dos pacientes com DM e PM possuem autoanticorpos definidos como “miosite-específicos” (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-Mi-2). Tais anticorpos estão associados a manifestações clínicas características. Febre, artrite, fenômeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial, por exemplo,

compõem uma síndrome relacionada ao anticorpo anti-Jo1 (síndrome anti-sintetase), presente em 20% dos pacientes com PM. Embora os anticorpos miosite-específicos tenham papel importante na avaliação prognóstica dos pacientes, sua aplicação na tomada de decisão terapêutica na rotina clínica necessita de validação em estudos mais abrangentes (10).

Os níveis séricos das enzimas musculares estão elevados em algum momento durante a evolução da doença, sendo que a CPK apresenta maior sensibilidade. O surgimento de níveis elevados de CPK pode anteceder a fraqueza muscular clínica em algumas semanas.

Pacientes com diagnóstico de PM/DM apresentam um risco aumentado de neoplasia em comparação com a população em geral, sendo esse risco maior na DM (11). Deve-se estar atento para a identificação de sinais e sintomas de neoplasias nesses pacientes, mediante a realização de anamnese orientada e exame físico completo. O risco de neoplasia é mais elevado nos 2 anos que antecederam o diagnóstico e nos 2 anos seguintes (12).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo os pacientes com diagnóstico provável ou definitivo de PM ou DM, conforme o item 4. Diagnóstico.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes com as seguintes contraindicações, de acordo com cada medicamento:

- **Hidroxicloroquina:** uso concomitante de primaquina, maculopatia prévia associada aos antimaláricos ou hipersensibilidade a hidroxicloroquina;
- **Azatioprina e ciclofosfamida:** imunossupressão [síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids/SIDA), linfoma e outros], infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação, pacientes com neoplasia atual ou hipersensibilidade a azatioprina e ciclofosfamida;
- **Ciclosporina:** imunossupressão (Aids/SIDA, linfoma e outros), insuficiência renal crônica, pacientes com neoplasia atual, gestação, lactação, infecção ativa, tuberculose, hipertensão não controlada ou hipersensibilidade a ciclosporina;
- **Prednisona e metilprednisolona:** úlcera péptica ativa, insuficiência hepática, tuberculose ou hipersensibilidade a prednisona e metilprednisolona;
- **Imunoglobulina humana:** deficiência seletiva de IgA, gestação, lactação, hiperprolinemia ou hipersensibilidade a imunoglobulina humana;
- **Metotrexato:** gestação, lactação, doenças hematológicas graves, doença ulcerosa péptica ativa, anormalidades hepáticas ou renais graves, abuso de drogas ou etilismo, infecção ativa, tuberculose ou hipersensibilidade ao metotrexato.

7 TRATAMENTO

7.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Além do tratamento medicamentoso adequado, intervenções não farmacológicas são importantes na abordagem dos pacientes com miopatias inflamatórias. Dentre elas destacam-se: programas de reabilitação desde o início da doença (13-15), medidas para evitar aspiração em pacientes com disfunção esofágica, fotoproteção em pacientes com DM e profilaxia contra osteoporose e infecções oportunistas (5).

7.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A baixa prevalência e a heterogeneidade de expressão clínica das miopatias inflamatórias, bem como a falta de critérios diagnósticos bem estabelecidos, dificultam a condução de ensaios clínicos, e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma estratégia terapêutica padronizada (2, 16). Além disso, a abordagem individual de cada paciente depende da gravidade da doença muscular e sistêmica e da identificação de fatores de mau prognóstico.

O tratamento visa à redução dos níveis séricos das enzimas musculares, à melhora da força muscular e ao controle das manifestações extramusculares associadas com PM/DM. Nos pacientes com DM, um objetivo adicional inclui resolução das lesões cutâneas. Esses objetivos devem ser sempre considerados durante as reavaliações dos pacientes, pois são úteis para nortear a terapêutica (2).

O tratamento deve ser iniciado com o uso de GC sistêmico (12, 17, 18). A associação de imunossupressores e GC desde o início do tratamento deve ser realizada nos pacientes com fatores de mau prognóstico ou complicações extramusculares, uma vez que é considerável o número de pacientes que não atingem remissão da doença com corticoterapia isolada. O uso isolado de GC poderá ser considerado como teste terapêutico e até definição do diagnóstico de miopatia inflamatória. O uso de GC pode induzir remissão da doença em aproximadamente 40% a 60% dos pacientes, embora mais de 80% apresentem algum grau de melhora clínica e laboratorial com o tratamento (17, 18). Os pacientes devem ser informados que a corticoterapia pode ter duração maior do que 12 meses (17, 18, 19). A pulsoterapia com metilprednisolona deverá ser considerada nos casos de fraqueza muscular grave ou acometimento sistêmico grave, incluindo envolvimento esofágico, com disfagia intensa e risco de aspiração, doença pulmonar intersticial e miocardite (12). A resposta ao tratamento com GC deverá ser avaliada laboratorial e clinicamente após 4 semanas de início do tratamento. A melhora da força muscular tende a ocorrer de forma mais lenta e tardia (5, 12).

A azatioprina (AZA) e o metotrexato (MTX) são considerados medicamentos de primeira linha como imunossupressores poupadores de GC (5, 12, 17). A AZA tem sido utilizada em associação ao GC nos casos das miopatias inflamatórias. A associação de prednisona e AZA foi avaliada em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, sendo comparada com prednisona e placebo em 16 pacientes com diagnóstico de PM. Após 3 meses de tratamento, não houve diferença entre os grupos nas variáveis avaliadas (força muscular ou CPK) (20). Após 3 anos de seguimento, o grupo tratado com a associação de prednisona e AZA utilizou uma dose diária menor de GC (1,6 mg/kg vs. 8,7 mg/kg) e apresentou maior capacidade funcional (21). Portanto, a azatioprina poderá ser utilizada em associação com GC, naqueles casos em que se optou pelo tratamento com corticoterapia isolada e que não há resposta satisfatória ou em casos de deterioração durante redução de dose do corticoide. Pode ainda ser usada como primeira linha, em monoterapia, em presença de contraindicação a GC.

O MTX também foi avaliado quanto à sua eficácia nas miopatias inflamatórias. Análise retrospectiva de 113 casos consecutivos demonstrou que o MTX pode ser superior ao uso de AZA ou GC em pacientes sem resposta clínica completa após tratamento inicial com um curso de prednisona (18). Estudo randomizado comparou ciclosporina com MTX em pacientes com diagnóstico de PM/DM grave. Ao final de 6 meses, não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à força muscular e teste funcional, avaliação clínica e global do paciente, nível sérico de CPK e mioglobina (22). A associação de MTX oral e AZA pode ser superior ao MTX intravenoso (IV) em monoterapia em pacientes com falha prévia a pelo menos um desses fármacos imunossupressores. Estudo randomizado cruzado comparou AZA associada ao MTX administrados por via oral (VO) com MTX IV em pacientes com miosite inflamatória refratária. Não foram encontradas diferenças nos níveis séricos de CPK no final do seguimento. Análise por intenção de tratar mostrou uma tendência de melhora clínica (força muscular e capacidade funcional) no grupo que utilizou a terapia combinada oral (23). Dessa forma, o MTX é indicado como alternativa à AZA, também em monoterapia se houver contraindicação ao uso de GC, e em casos de resposta insatisfatória com GC isolado, caso se tenha optado por essa modalidade de tratamento inicial. Seu uso associado ao GC será necessário até seu efeito máximo, objetivando a redução da dose e suspensão do GC conforme melhora clínica e laboratorial.

A resposta aos imunossupressores ocorrerá de forma mais lenta, cerca 2-3 meses após o início do seu uso. Se após 3 meses, com dose otimizada do imunossupressor o paciente apresentar sinais clínicos e laboratoriais de atividade de doença, ele não está respondendo conforme o esperado ao imunossupressor e o esquema terapêutico deverá ser trocado.

Devido ao risco de maior hepatotoxicidade e de toxicidade pulmonar associado ao uso de MTX, a AZA é considerada o imunossupressor de escolha, associado com GC, em casos com acometimento pulmonar associado, e naqueles com disfunção hepática ou alcoolismo sem abstinência (12).

Se a resposta ao tratamento for insatisfatória, recomenda-se reavaliação diagnóstica. Deve-se considerar má adesão ao tratamento, repetir a biópsia muscular com vistas ao diagnóstico diferencial com outras miopatias (p. ex., miosite por corpúsculo de inclusão) e ampliar a investigação de neoplasia. Além disso, a ocorrência de miopatia por GC deve ser considerada como causa de má resposta (5, 12). Esta última, assim como a PM/DM, também se manifesta com fraqueza da musculatura proximal, e a biópsia muscular nem sempre ajuda na elucidação diagnóstica. Pacientes em uso de prednisona 1 mg/kg/dia por mais de 6 semanas estão sob maior risco.

Na evidência de atividade de doença (doença resistente), necessidade de aumento da dose de GC ou seu reinício (doença recidivante), bem como na intolerância ao MTX ou AZA, deverá ser considerada modificação terapêutica. Dessa forma, preconiza-se a troca do MTX por AZA (e vice-versa) ou associação de AZA com MTX.

Na ausência de resposta às medidas acima descritas, por intolerância ou recidiva, recomenda-se a substituição do tratamento até então utilizado por ciclofosfamida, imunoglobulina humana (IGH) ou ciclosporina. O GC deverá ser mantido até controle de atividade de doença.

Uma opção para pacientes resistentes ou intolerantes aos medicamentos descritos é a IGH (24-26). A IGH foi avaliada em ensaio clínico duplo-cego, controlado contra placebo, em 15 pacientes apenas com DM resistente ao tratamento com GC e imunossupressores (MTX, AZA ou ciclofosfamida). No grupo tratado com IGH, houve resposta estatisticamente significativa na avaliação do escore de força muscular e dos sintomas neuromusculares após 3 meses (25, 27). Em estudo observacional com 35 pacientes com PM refratária à corticoterapia e imunossupressores, foi administrada IGH mensalmente, com duração de tratamento de 4 a 6 meses. Após 6 meses, houve uma redução de 50% da dose inicial de prednisona, redução dos níveis de CPK e melhora da força muscular. Houve resposta clínica satisfatória em 70% dos pacientes, que foi mantida em aproximadamente metade deles ao longo de 3 anos de observação. O uso de IGH não se relacionou com eventos adversos

sérios (26). Deve ser considerado seu uso como tratamento de primeira linha naqueles pacientes com infecção, e portanto, com contraindicação ao uso de GC e imunossuppressores, ou em caso de doença resistente aos imunossuppressores já citados, incluindo a ciclofosfamida.

A ciclofosfamida IV é uma alternativa em pacientes portadores de PM/DM associada a doença resistente ao uso de GC, MTX e AZA. Em estudo observacional com 17 pacientes, foram encontrados os seguintes resultados: 11 pacientes evoluíram com melhora da dispneia após introdução da ciclofosfamida, 6 de 7 suspenderam a oxigenioterapia e 12 obtiveram melhora maior ou igual a 10% na capacidade vital (28).

Na ausência de doença intersticial pulmonar ou vasculite sistêmica, o uso da ciclofosfamida deve ser considerado em pacientes com PM/DM que não responderam a outros tratamentos de segunda linha devido à sua toxicidade a médio e longo prazos. Em caso de não resposta ou intolerância a esse medicamento, considerar o uso de IGH, se não utilizada ainda.

A ciclosporina foi utilizada em pacientes resistentes ao uso prévio de MTX, AZA, ciclofosfamida ou IGH em um grupo de seis pacientes. Em 6 meses de tratamento, a dose da prednisona foi reduzida em 75%. Também ocorreu melhora da força (12). A ciclosporina deverá ser considerada na recidiva ou intolerância aos demais medicamentos citados.

Alguns pacientes com DM apresentam doença cutânea não responsiva ao uso de GC e imunossuppressores. Estudos observacionais têm demonstrado benefício com o uso de antimaláricos como a hidroxicloroquina e difosfato de cloroquina. O primeiro é indicado devido ao menor risco de toxicidade ocular (29, 30). O benefício dos antimaláricos é restrito à doença cutânea, não tendo impacto no controle de atividade da doença muscular. Os demais imunossuppressores podem contribuir para o controle da doença de pele.

7.3 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg,
- Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg ,
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg,
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg ou solução injetável de 25 mg/mL,
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50, 100 mg e solução oral de 100 mg/mL – 50 mL,
- Ciclofosfamida: pó para solução injetável de 200 mg e 1g,
- Imunoglobulina humana: frasco-ampola de 0,5 g, 1 g, 2,5 g, 3 g, 5 g e 6 g,
- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg,

7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Prednisona:** iniciar com 1 mg/kg/dia por VO (no máximo 80 mg/dia), mantendo-se essa dose por 6 a 8 semanas; se houver controle da doença, iniciar diminuição gradual da dose, reduzindo-se até 20% da dose vigente a cada 4 semanas até atingir 10 mg/dia. Manter corticoterapia conforme evolução clínica até completar 9 a 12 meses de tratamento. Nos casos refratários ou recidivantes, seu uso poderá exceder 12 meses. Em caso de recidiva durante a redução de dose, retornar à mínima dose efetiva e adicionar AZA ou MTX (ou ajustar as doses desses medicamentos, se já em uso).

- **Metilprednisolona (pulsoterapia):** administrar 1.000 mg por via IV ao longo de 1 hora por 3 dias consecutivos; repetir mensalmente conforme resposta terapêutica. Para pacientes pediátricos, a dose é de 30 mg/kg, chegando ao máximo 1.000 mg ao dia, também por 3 dias consecutivos.
- **Azatioprina:** iniciar com 50 mg/dia, por VO, aumentando 50 mg quinzenalmente até a dose total de 2-3 mg/kg/dia. Para crianças, iniciar com dose 0,5 mg/kg/dia com mesmo alvo adotado para os adultos.
- **Metotrexato:** iniciar com 15 mg/semana por VO, subcutânea, intramuscular ou IV, podendo a dose ser aumentada até 25 mg/semana. Nos pacientes pediátricos, a dose é de 15 mg/m²/semana. Necessário associar ácido fólico 5-10 mg/semana 2 dias após o uso do metotrexato em adultos e 1 mg/dia em crianças.
- **Ciclosporina:** iniciar com 3-5 mg/kg/dia divididos em duas doses, tanto em crianças como adultos, podendo-se aumentar até a dose máxima de 6 mg/kg/dia.
- **Ciclofosfamida:** administrar 300 a 800 mg/m² por via IV a cada 4 semanas.
- **Imunoglobulina humana:** 1 g/kg/dia por 2 dias ou 0,4 g/kg/dia por 5 dias, com dose máxima de 70 g, repetidas mensalmente por 3 a 6 meses em adultos. Para crianças, a dose de 1 g/kg/dia por 2 dias deve ser realizada a cada 2 semanas inicialmente até completar 5 doses e posteriormente mantida mensalmente por até 2 anos.
- **Hidroxicloroquina:** 400 mg/dia, por VO.

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Inexiste um período estabelecido para a duração do tratamento. Após se controlar a doença de acordo com os objetivos pretendidos, as doses dos fármacos podem ser diminuídas gradualmente, sob monitorização sistemática da atividade de doença. Inicialmente, sugere-se diminuir a dose da prednisona ou metilprednisolona visando ao controle da doença, devido aos efeitos adversos associados aos GC. Posteriormente, e com a manutenção dos parâmetros clínicos e laboratoriais, pode-se tentar a redução da dose do imunossupressor lentamente e em intervalos mensais ao longo de aproximadamente 6 meses (17, 18).

7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora da força muscular;
- Prevenção de desenvolvimento de complicações extramusculares;
- Controle das manifestações cutâneas na DM.

8 MONITORIZAÇÃO

Sugere-se a monitorização periódica da força muscular nos quadríceps, deltoides e flexores do pescoço, bem como das enzimas musculares. As enzimas mais comumente utilizadas são as CPK, aldolase, LDH, AST/TGO e a alanino-aminotransferase (ALT)/transaminase glutâmico-pirúvica (TGP). A melhora clínica tem maior valor na avaliação da resposta terapêutica do que as enzimas musculares séricas. Ajustes nas doses do GC com o objetivo de normalizá-las podem determinar doses cumulativas desnecessariamente aumentadas (5).

Além da triagem de doenças infecciosas previamente ao seu início, a toxicidade dos imunossupressores deve ser cuidadosamente monitorizada:

- **Prednisona e metilprednisolona:** solicitar glicemia de jejum, potássio, perfil lipídico, densitometria óssea e aferição da pressão arterial no início do tratamento. Pacientes devem receber suplementação diária de cálcio (1.500 mg/cálcio elementar), vitamina D3 (400-800 UI) ou bifosfonato de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para Osteoporose. Proceder anualmente à reavaliação do perfil lipídico e a densitometria óssea.
- **Azatioprina:** solicitar hemograma e plaquetas, testes de função hepática (fosfatase alcalina, AST/TGO e ALT/TGP) quinzenalmente até o terceiro mês e, após, mensalmente. A AZA deve ser suspensa ou ter a dose reduzida em pacientes que desenvolvem leucopenia (contagem de leucócitos menor que 4.000/mm³), trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que 150.000/mm³) ou elevação de aminotransferases/transaminases e fosfatase alcalina em qualquer nível.
- **Metotrexato:** devem ser solicitadas provas de função hepática (AST/TGO e ALT/TGP), hemograma, contagem de plaquetas, ureia e creatinina séricas antes do início do tratamento, e mensalmente nos primeiros 6 meses e, após, a cada 2 a 3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica. Se houver elevação de aminotransferases/transaminases de duas vezes o valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas e então reavaliado o retorno ao seu uso, com nova aferição de enzimas hepáticas. Consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento com MTX. Diminuição da contagem de leucócitos ou de plaquetas necessita redução da dose do MTX. Também deve-se diminuir a dose se houver o surgimento de úlceras bucais ou estomatite. Em caso de insuficiência renal aguda (caracterizada como o aumento mínimo de 0,3 mg/dL da creatinina sérica basal ou 150%-200% do seu valor basal associada ou não a uma diurese abaixo de 0,5 mL/kg/h por 6 horas) suspender o medicamento (27). Devido ao potencial risco de pneumonite, tosse e dispneia devem ser avaliadas com radiografia simples de tórax e testes de função pulmonar; portanto, o medicamento deve ser usado com cautela em pacientes pneumopatas. Náusea e vômitos respondem à redução da dose do MTX ou incremento da dose semanal de ácido fólico, podendo ser utilizado antiemético ou ingestão com as refeições para tentar diminuir essas queixas. As causas mais comuns de toxicidade aguda do MTX são a insuficiência renal aguda e a administração concomitante de sulfametoxazol-trimetoprim. A associação de ácido fólico (5-10 mg/semana) após 24-48 horas da última dose pode minimizar os efeitos adversos. É contraindicado o uso de MTX em pacientes com insuficiência renal, hepatopatia, supressão da medula óssea e em mulheres em idade fértil sem uso de contraceptivo.
- **Ciclofosfamida:** solicitar hemograma, contagem de plaquetas e exame comum de urina com microscopia 10-14 dias após cada infusão. Redução da dose da ciclofosfamida poderá ser necessária em caso de leucopenia inferior a 4.000/mm³. No surgimento de hematúria, a hipótese de cistite hemorrágica deverá ser considerada, assim como sua investigação. Além da imunossupressão com conseqüente aumento de risco de infecções, aumento de risco de neoplasias, infertilidade, toxicidade hematológica e cistite hemorrágica são outros eventos adversos potenciais. Para prevenir a cistite hemorrágica, recomenda-se hidratação vigorosa e se sugere a administração de MESNA IV ou VO (1 mg para cada mg de ciclofosfamida) dividida em três doses: 30 minutos antes da infusão, 30 minutos após a infusão e 4 horas após o término da infusão.
- **Imunoglobulina humana:** pacientes devem ser monitorados quanto a reações infusionais. Entre outros eventos descritos, citam-se meningite asséptica, insuficiência renal, hiperproteinemia, edema pulmonar e eventos trombóticos.

- **Ciclosporina:** seu perfil de toxicidade restringe sua utilização. Monitorizar a pressão arterial sistêmica e função renal (dosagem sérica de creatinina) antes do início do tratamento e repetir a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. Se houver o desenvolvimento de hipertensão arterial, deve ser realizada redução de 25% a 50% da dose de ciclosporina; persistindo a hipertensão após essa redução, o tratamento deve ser suspenso. Também o perfil lipídico e eletrólitos séricos, em especial potássio (devido ao risco de hipercalemia), devem ser avaliados periodicamente. Na ocorrência de hipercalemia, considerar interrupção do medicamento e uso de antilipemiantes para controle do perfil lipídico. A ciclosporina está contraindicada em pacientes com alteração da função renal, hipertensão arterial não controlada ou neoplasia maligna.
- **Hidroxicloroquina:** deve ser realizado exame oftalmológico no início do tratamento e a cada 6-12 meses. Dosagem de enzimas musculares (CPK e aldolase) está indicada nos casos com suspeita de miopatia. Em caso de evidência de maculopatia na avaliação oftalmológica ou suspeita de miopatia, o medicamento deverá ser suspenso.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexiste uma duração de tratamento predeterminada. O seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica e as alterações detectadas à monitorização da toxicidade do(s) medicamento(s) em uso.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Recomenda-se que os pacientes sejam atendidos em serviços especializados em reumatologia ou de clínica médica. 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 da(s) dose(s) do(s) medicamento(s) prescrito(s) e dispensado(s), a adequação de uso e o 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.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

12 REFERÊNCIAS

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(7):344-7.
2. Oddis CV, Rider LG, Reed AM, Ruperto N, Brunner HI, Koneru B, et al. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2607-15.
3. Brenol CV, Xavier RM. Semiologia do sistema locomotor. In: Exame clínico - consulta rápida. Barros E, Albuquerque GC, Pinheiro CTS, Czepielewski MA, editors. Porto Alegre: ArtMed; 2004. p. 510.

4. Firestein GS, Kelley WN. Kelley's textbook of rheumatology. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009.
5. Miller ML, Rudnicki SA. Initial treatment of dermatomyositis and polymyositis in adults [Internet]. UpToDate; 2009 [acesso em 18 mai 2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults>.
6. Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(1):35-42.
7. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol*. 2001;28(10):2230-7.
8. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403-7.
9. Reichlin M, Arnett FC Jr. Multiplicity of antibodies in myositis sera. *Arthritis Rheum*. 1984;27(10):1150-6.
10. Gunawardena H, Z.E B, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(6):607-12.
11. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2001;134(12):1087-95.
12. Miller M, Rudnicki S. Initial treatment of dermatomyositis and polymyositis in adults [Internet]. UpToDate; 2015 [acesso em 21 set 15]. Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults>.
13. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):768-77.
14. Alexanderson H, Stenstrom CH, Jenner G, Lundberg I. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(5):295-301.
15. Escalante A, Miller L, Beardmore TD. Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1993;20(8):1340-4.
16. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD003643.
17. Hengstman GJ, van den Hoogen FH, van Engelen BG. Treatment of the inflammatory myopathies: update and practical recommendations. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(7):1183-90.
18. Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. 1993;94(4):379-87.
19. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB, Gordon P. WITHDRAWN: Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD003643.
20. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980;92(3):365-9.

21. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum.* 1981;24(1):45-8.
22. Vencovsky J1, Jarosová K, Macháček S, Studynková J, Kafková J, Bartunková J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(2):95-102.
23. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum.* 1998;41(3):392-9.
24. Saito E, Koike T, Hashimoto H, Miyasaka N, Ikeda Y, Hara M, et al. Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 2008;18(1):34-44.
25. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1993-2000.
26. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):467-74.
27. Yu L, dos Santos BF, Burdmann EA, Suassuna JH, Batista BP. Diretrizes da AMB e Sociedade Brasileira de Nefrologia para insuficiência renal aguda [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN); 2007 [acesso em 04 fev 2015]. Disponível em: http://sbn.org.br/app/uploads/Diretrizes_Insuficiencia_Renal_Aguda.pdf
28. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(1):124-30.
29. Ang GC, Werth VP. Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. *Arch Dermatol.* 2005;141(7):855-9.
30. Woo TY, Callen JP, Voorhees JJ, Bickers DR, Hanno R, Hawkins C. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(4):592-600.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, METOTREXATO, HIDROXICLOROQUINA, CICLOSPORINA E IMUNOGLOBULINA HUMANA.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos **azatioprina, metotrexato, hidroxiclороquina, ciclosporina e imunoglobulina humana**, indicados para o tratamento da **dermatomiosite e polimiosite**.

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

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

- melhora da força muscular;
- prevenção do desenvolvimento de complicações extramusculares;
- controle das manifestações da pele na dermatomiosite.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso dos medicamentos ciclosporina e imunoglobulina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- a ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação, devido ao risco de má formação do feto;
- há riscos para o uso da azatioprina durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior que os riscos, e isso deve ser discutido com o meu médico;
- os efeitos adversos mais comumente relatados para os medicamentos são:
- para a azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar e pressão baixa;
- para o 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;
- para a hidroxiclороquina: diminuição das células brancas do sangue, dores de cabeça, náusea, vômitos, diarreia, cólicas, problemas na pele, coceiras, irritabilidade, nervosismo, psicose, convulsões, fraqueza, perda de peso, perda de apetite, problemas visuais, perda e descoloração dos cabelos, pigmentação de mucosas, diminuição da audição, sensibilidade à luz;
- para a 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 triglicérides, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos,

inflamação do pâncreas, prisão-de-ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada a temperatura e aumento das mamas;

- para a imunoglobulina humana: dor de cabeça, calafrios, febre, e reações no local de aplicação da injeção, incluindo dor, coceira e vermelhidão, e problemas renais que incluem aumento de creatinina e ureia no sangue, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica.

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 assistido(a), inclusive se desistir de usar o(s) medicamento(s).

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

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

- () azatioprina
 () metotrexato
 () hidroxicloroquina
 () ciclosporina
 () imunoglobulina humana

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

Nota: A administração endovenosa de metilprednisolona e de ciclofosfamida é compatível, respectivamente, com os procedimentos 03.03.02.001-6 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO) e 03.03.02.002-4 - PULSOTERAPIA II (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Fábio Cardoso Reis (DAF)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Neli Muraki Ishikawa (SAS)
Ricardo de March Ronsoni (DAF)
Roberto Eduardo Schneiders (DAF)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Edison Vieira de Melo Junior
Vania Cristina Canuto Santos
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

Carla Forgiarini Saldanha
Claiton Viegas Brenol
João Carlos Tavares Brenol
Luiz Roberto de Fraga Bruschi
Maria Angélica Pires Ferreira
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



Doença celíaca

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1149, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2015.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a doença Celíaca no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no site: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Celíaca.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da doença celíaca, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º Fica mantido na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS o procedimento 02.02.03.118-7 - Dosagem de anticorpos antitransglutaminase recombinante humana IGA.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 307/SAS/MS, de 17 de setembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União nº 99, de 26 de maio de 2010, seção 1, página 50.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

DOENÇA CELÍACA

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para atualização do PCDT, em 15/11/2014, foi realizada busca na literatura com vistas a incluir estudos sobre diagnóstico, avaliação clínica e tratamento da doença celíaca. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, EMBASE e The Cochrane library. Na base PubMed, com a estratégia de busca ““Celiac Disease/diagnosis”[All Fields] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND (“2009/01/01”[PDAT] : “3000/12/31”[PDAT]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))” foram localizadas 40 referências; 5 estudos foram selecionados para leitura na íntegra.

Na base EMBASE foi realizada busca com os seguintes termos e limites: ““celiac disease’/mj AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2009-2015]”. Foram obtidos 94 resultados; 6 estudos foram selecionados para leitura.

Na biblioteca Cochrane com a estratégia ““celiac disease”:ti,ab,kw Publication Year from 2009 (Word variations have been searched)” não foram localizadas revisões sistemáticas da Cochrane sobre o tema.

Foram excluídas diretrizes sem graduação da evidência, bem como estudos com produtos não aprovados no Brasil e estudos com desfechos não clínicos.

Foi também consultado o capítulo atualizado sobre o tema da base eletrônica UpToDate. A atualização da busca resultou na inclusão de três novas referências.

Ao todo, incluem-se neste Protocolo 59 referências,

2 INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC) é uma enteropatia crônica do intestino delgado, de caráter autoimune, desencadeada pela exposição ao glúten (principal fração proteica presente no trigo, centeio e cevada) em indivíduos geneticamente predispostos(1-3).

Estudos de prevalência da DC têm demonstrado que esta doença é mais frequente do que anteriormente se acreditava(4-17), e sua frequência ainda é subestimada. A falta de informação sobre a doença e dificuldade de acesso aos meios diagnósticos reduzem as possibilidades de tratamento adequado e consequente melhora clínica. Estudos revelam que o problema atinge pessoas de todas as idades, mas compromete principalmente crianças de 6 meses a 5 anos. Também foi observada uma frequência maior entre mulheres, na proporção de duas mulheres para cada homem. Outra particularidade é o fato de a DC ser predominante entre os indivíduos faiodérmicos, embora existam relatos de sua ocorrência em indivíduos melanodérmicos. Devido ao caráter hereditário, parentes de primeiro grau de celíacos devem ser submetidos ao teste sorológico para sua detecção.

Três formas de apresentação clínica da DC são reconhecidas, quais sejam: clássica ou típica, não clássica ou atípica e assintomática ou silenciosa(18,19).

- Forma Clássica (típica): caracteriza-se pela presença de diarreia crônica, em geral acompanhada de distensão abdominal e perda de peso. Também pode haver diminuição do tecido celular subcutâneo, atrofia da musculatura glútea, falta de apetite, alteração de humor (irritabilidade ou apatia), vômitos e anemia. Esta forma clínica pode ter evolução grave, conhecida como crise celíaca, ocorrendo quando há retardo no diagnóstico e no tratamento, particularmente entre o primeiro e o segundo anos de vida, e frequentemente desencadeada por infecção. Esta complicação potencialmente fatal se caracteriza pela presença de diarreia com desidratação hipotônica grave, distensão abdominal por hipopotassemia e desnutrição grave, além de outras manifestações como hemorragia e tetania.
- Forma não clássica (atípica): caracteriza-se por quadro mono ou oligossintomático, em que as manifestações digestivas estão ausentes ou, quando presentes, ocupam um segundo plano. Os pacientes podem apresentar manifestações isoladas, como, por exemplo, baixa estatura, anemia por deficiência de ferro refratária à reposição de ferro por via oral, anemia por deficiência de folato e vitamina B12, osteoporose, hipoplasia do esmalte dentário, artralguas ou artrites, constipação intestinal refratária ao tratamento, atraso puberal, irregularidade do ciclo menstrual, esterilidade, abortos de repetição, ataxia, epilepsia (isolada ou associada à calcificação cerebral), neuropatia periférica, miopatia, manifestações psiquiátricas (depressão, autismo, esquizofrenia), úlcera aftosa recorrente, elevação das enzimas hepáticas sem causa aparente, fraqueza, perda de peso sem causa aparente, edema de surgimento abrupto após infecção ou cirurgia e dispepsia não ulcerosa.
- Forma assintomática (silenciosa): caracteriza-se por alterações sorológicas e histológicas da mucosa do intestino delgado compatíveis com DC, na ausência de manifestações clínicas. Esta situação pode ser comprovada especialmente entre grupos de risco para a DC como, por exemplo, parentes de primeiro grau de pacientes celíacos, e vem sendo reconhecida com maior frequência nas últimas duas décadas, após o desenvolvimento dos marcadores sorológicos para esta doença.

A dermatite herpetiforme, considerada DC da pele, se apresenta com lesões cutâneas do tipo bolhoso e intensamente pruriginoso e se relaciona também com a doença celíaca(2).

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)

- K90.0 Doença Celíaca

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Incluem-se neste Protocolo o paciente que apresentarem as condições abaixo:

- a. sintomas ou sinais das formas clássica e não clássica de DC;
- b. indivíduos de risco, entre os quais a prevalência de DC é esperada como consideravelmente maior do que a população geral: parentes de primeiro grau (pais e irmãos) de pacientes com DC (20-23)
- c. indivíduos com uma das seguintes condições clínicas:
 - anemia por deficiência de ferro refratária à reposição de ferro oral (24), com redução da densidade mineral óssea (25, 26), com atraso puberal ou baixa estatura sem causa aparente(27,28);
 - doenças autoimunes, como diabetes melito dependente de insulina(29), tireoidite autoimune(30), deficiência seletiva de IgA(31), Síndrome de Sjögren(32), colestase autoimune(33) e miocardite autoimune(34);
 - síndrome de Down(35); síndrome de Turner(34); síndrome de Williams(36);
 - infertilidade(37), história de aborto espontâneo(38);
 - dermatite herpetiforme(39).

5 DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico definitivo da DC é imprescindível a realização de endoscopia digestiva alta com biópsia de intestino delgado com vista à realização de exame histopatológico, considerado o padrão-ouro para o diagnóstico. A biópsia deve constar de pelo menos quatro fragmentos, incluindo amostra do bulbo e das porções mais distais do duodeno. (36,40)

Os marcadores sorológicos são úteis para identificar os indivíduos que deverão ser submetidos à biópsia de intestino delgado. Os marcadores sorológicos também são úteis para acompanhamento do paciente celíaco, como, por exemplo, para detectar transgressão à dieta. Os principais testes sorológicos para a detecção da intolerância ao glúten são o anticorpo antigliadina, o anticorpo antiendomísio e o anticorpo antitransglutaminase (TTG).

Com relação ao anticorpo antigliadina, determinado pela técnica de ELISA, a especificidade do anticorpo da classe IgA (71% a 97% nos adultos e 92% a 97% nas crianças) é maior do que da classe IgG (50%), sendo a sensibilidade extremamente variável em ambas as classes (41,42).

O anticorpo antiendomísio da classe IgA é identificado por meio de imunofluorescência indireta. Apresenta alta sensibilidade em adultos (87% a 89%) e em crianças maiores de dois anos (88% a 100%), e alta especificidade (91% a 100% nas crianças e 99% em adultos) (41, 42). Entretanto, apresenta pior relação custo/benefício e técnica mais trabalhosa(43).

Com relação ao TTG da classe IgA, determinado por ELISA, tem elevada sensibilidade (92% a 100% em crianças e adultos) e especificidade (91% a 100%)(41).

Em resumo, há superioridade dos testes para determinação de anticorpo antiendomísio e do TTG, ambos da classe IgA, principalmente o TTG recombinante humana IgA, em relação ao teste para antigliadina. Considerando a maior facilidade da dosagem do TTG, aliado a elevadas sensibilidade e especificidade na população pediátrica e adulta, este é o teste sorológico de escolha para avaliação inicial dos indivíduos com suspeita de intolerância ao glúten(43).

A deficiência de imunoglobulina A é responsável por resultados falsos negativos dos testes sorológicos antiendomísio e TTG da classe IgA. Por este motivo, indica-se como testes diagnósticos iniciais da DC a dosagem sérica simultânea do TTG da classe IgA e da imunoglobulina A. A avaliação sorológica deve ser feita em vigência de dieta com glúten.(40,44)

Deve-se enfatizar que, até o momento, os marcadores sorológicos para DC não substituem o exame histopatológico do intestino delgado, que continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico de DC. No entanto, a biópsia intestinal deve ser solicitada mesmo com sorologia negativa nos casos de deficiência de IgA e nos casos com alta suspeição clínica, como nos parentes de primeiro grau de doentes celíacos com sinais ou sintomas compatíveis.(40)

Em relação à biópsia de intestino delgado, para que a interpretação histológica do fragmento seja fidedigna, é fundamental o intercâmbio entre o médico endoscopista e o médico responsável direto pelo doente – de preferência médico experiente em Gastroenterologia Pediátrica ou Clínica – com o médico patologista. A orientação do fragmento de biópsia pelo endoscopista e a inclusão correta deste material em parafina pelo histotecnologista são de extrema importância para a avaliação anátomo-patológica dos fragmentos biopsiados.

A lesão clássica da DC consiste em mucosa plana ou quase plana, com criptas alongadas e aumento de mitoses, epitélio superficial cuboide, com vacuolizações, borda estriada borrada, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e lâmina própria com denso infiltrado de linfócitos e plasmócitos(45). Em 1992, já se demonstrava haver sequência da progressão da lesão da mucosa de intestino delgado na DC:

- estágio 0 (padrão pré-infiltrativo), com fragmento sem alterações histológicas (normal);
- estágio I (padrão infiltrativo), em que a arquitetura da mucosa apresenta-se normal com aumento do infiltrado dos linfócitos intraepiteliais (LIE);
- estágio II (lesão hiperplásica), caracterizado por alargamento das criptas e aumento do número de LIE;
- estágio III (padrão destrutivo), em que há presença de atrofia vilositária, hiperplasia críptica e aumento do número de LIE;
- estágio IV (padrão hipoplásico), caracterizado por atrofia total com hipoplasia críptica, considerada forma possivelmente irreversível.

Nos últimos anos, alguns autores têm tentado aperfeiçoar este critério, tanto no que diz respeito à valorização do grau de atrofia vilositária(46), quanto na padronização do número de LIE considerados aumentados(46-49).

A alteração de mucosa intestinal do tipo Marsh III, que se caracteriza pela presença de atrofia vilositária, demonstra evidência de associação de DC(48,49), embora não seja lesão patognomônica desta doença.

A primeira padronização do diagnóstico da DC foi proposta pela Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica, em 1969(50). Este critério recomendava realizar a primeira biópsia diagnóstica e, a seguir, dois anos de dieta sem glúten e biópsia de controle; caso esta fosse normal, seria necessário a instituição de dieta com glúten por três meses ou até o aparecimento de sintomas, e a realização da terceira biópsia que, se mostrasse alterações compatíveis com a DC, comprovaria definitivamente a doença. Caso não houvesse alteração nesta última biópsia, o paciente deveria permanecer em observação por vários anos, pois poderia tratar-se de erro diagnóstico ou retardo na resposta histológica.

Em 1990, após a introdução dos testes sorológicos e melhor experiência com a doença, a mesma Sociedade modificou estes critérios, dispensando a provocação e a terceira biópsia na maioria dos pacientes(51). Haveria exceções quando o diagnóstico fosse estabelecido antes dos 2 anos de idade ou quando houvesse dúvida com relação ao diagnóstico inicial, como, por exemplo, falta evidente de resposta clínica à dieta sem glúten, não realização de biópsia inicial ou biópsia inadequada ou exame histopatológico não típico da DC(51). Consensos de especialistas têm sido realizados nos últimos anos com vistas a uniformizar os termos e critérios diagnósticos, bem como fazer recomendações baseadas em evidências a respeito do tratamento(2,3,40).

6 FLUXO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA

Na evidência de sintomas ou sinais das formas clássica e atípica da DC e para indivíduos que fazem parte de grupos de risco, especialmente se sintomáticos, deve-se solicitar, simultaneamente, a dosagem do anticorpo antitransglutaminase recombinante humana da classe IgA (TTG) e da imunoglobulina A (IgA)(3,40,44).

Se ambas as dosagens mostrarem-se normais, o acometimento do indivíduo pela DC é pouco provável. Entretanto, na forte suspeita de DC, deve-se encaminhar o paciente para serviço de referência em Gastroenterologia Pediátrica ou Clínica, para melhor avaliação quanto à indicação de realização de biópsia de intestino delgado.

Em indivíduo assintomático com parente de primeiro grau acometido de DC, ou com diagnóstico de doença autoimune ou doença não autoimune relacionada à DC, recomenda-se repetir a dosagem do TTG no futuro. Se a dosagem do TTG for normal, mas a dosagem de imunoglobulina A (IgA) estiver alterada, deve ser considerada a possibilidade de falso negativo pela presença de imunodeficiência primária, e o indivíduo deverá ser encaminhado a serviço de referência em Gastroenterologia Pediátrica ou Clínica com vistas à realização de biópsia de intestino delgado(40).

Se a dosagem do TTG for anormal, o indivíduo deverá ser encaminhado ao serviço de referência em Gastroenterologia Pediátrica ou Clínica com vistas à realização de biópsia de intestino delgado. Caso o exame histopatológico seja positivo para lesão clássica da mucosa intestinal da DC, confirma-se o diagnóstico(40).

Por último, TTG anormal, IgA normal e biópsia de intestino delgado com resultado do exame histopatológico negativo excluem o diagnóstico de DC, e o resultado da dosagem de TTG deve ser considerado falso positivo. Contudo, o exame histopatológico deve ser revisto e, se realmente for negativo, ou seja, se estiver ausente a lesão clássica da mucosa do intestino delgado, deve-se considerar a possibilidade de lesão em mosaico (acometimento em *patchy*) e indicar nova biópsia intestinal com a obtenção de múltiplos fragmentos. Se, novamente, o padrão histológico não for de DC, a existência desta doença é pouco provável(40).

7 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da DC consiste na dieta sem glúten, devendo-se, portanto, excluir da alimentação alimentos que contenham trigo, centeio e cevada, por toda a vida(52).

Com a instituição de dieta totalmente(56) sem glúten, há normalização da mucosa intestinal, assim como das manifestações clínicas. Porém, no caso de diagnóstico tardio, pode haver alteração da permeabilidade da membrana intestinal por longo período de tempo e a absorção de macromoléculas poderá desencadear quadro de hipersensibilidade alimentar, resultando em manifestações alérgicas(53). Esse quadro deve ser considerado, quando o indivíduo não responde adequadamente à dieta sem glúten e apresenta negatividade nos exames sorológicos para DC.

Deficiências nutricionais decorrentes da má-absorção de macro e micronutrientes, como, por exemplo, deficiência de ferro, ácido fólico, vitamina B12 e cálcio, devem ser diagnosticadas e tratadas.

O dano nas vilosidades da mucosa intestinal pode ocasionar deficiência na produção das dissacaridases, na dependência do grau de seu acometimento. Por isso, deve-se verificar a intolerância temporária à lactose e sacarose, que se reverte com a normalização das vilosidades(54).

Há relatos de uma série de manifestações não malignas associadas à DC, como, por exemplo, osteoporose, esterilidade, distúrbios neurológicos e psiquiátricos(55). Entre as doenças malignas, são relatadas associações com o adenocarcinoma de intestino delgado, linfoma e carcinoma de esôfago e faringe(56). O risco dessas manifestações está associado com a inobservância à dieta isenta de glúten e com o diagnóstico tardio, como nos sintomas neurológicos(57).

Portanto, justifica-se a prescrição de dieta totalmente isenta de glúten, por toda a vida a todos os indivíduos com DC, independentemente das manifestações clínicas. A adoção da dieta isenta de glúten deve ser rigorosa, pois transgressões sucessivas a ela poderão desencadear um estado de refratariedade ao tratamento(54).

A dieta imposta é restritiva, difícil e permanente, ocasionando alterações na rotina dos indivíduos e de sua família. Devido ao caráter familiar da desordem, aproximadamente 10% dos parentes dos celíacos podem apresentar a mesma doença(58).

Recomenda-se a adoção de cuidado multidisciplinar e multiprofissional aos indivíduos com DC, envolvendo, além de médicos, profissionais de nutrição, psicologia e serviço social(58,59).

8 REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento aos pacientes. Facilita as ações de controle e avaliação, que incluem, entre outras, a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES) e o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* pagos) e, como verificação do atendimento, os resultados do teste de detecção e o resultado da biópsia duodenal e as consultas de acompanhamento. Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial, a compatibilidade da cobrança com os serviços executados, a abrangência e a integralidade assistenciais, e o grau de satisfação dos pacientes.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346(3):180-8.
2. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
3. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76; quiz 77.
4. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120(3):636-51.
5. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:29-35.

6. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2517-24.
7. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286-92.
8. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet*. 354. England1999. p. 647-8.
9. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(5):475-8.
10. Polanco I, Jasinski C, De Rosa S. Coeliac disease in Argentina and Uruguay. In: Auricchio S, Visakorpi JK eds. *Common food intolerances I: Epidemiology of coeliac disease*. Dyn Nutr Res. Basel: Karger. 1993. p. 57-63.
11. Araya M, Mondragon A, Perez-Bravo F, Roessler JL, Alarcon T, Rios G, et al. Celiac disease in a Chilean population carrying Amerindian traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31(4):381-6.
12. Gomez JC, Selvaggio G, Pizarro B, Viola MJ, La Motta G, Smecuol E, et al. Value of a screening algorithm for celiac disease using tissue transglutaminase antibodies as first level in a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(11):2785-90.
13. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(3):689-92.
14. Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, Troncon LE, Galvao LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirao Preto, State of Sao Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci*. 2006;51(5):1020-5.
15. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJ, Carvalho FO, Bordin JO, et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(1):43-9.
16. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(7):747-50.
17. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damiao AO, Alencar ML, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol*. 2006;12(40):6546-50.
18. Sdepanian VL, de Moraes MB, Fagundes Neto U. [Celiac disease: evolution in knowledge since its original centennial description up to the present day]. *Arq Gastroenterol*. 1999;36(4):244-57.
19. Sdepanian VL, Moraes MB, Fagundes-Neto U. [Celiac disease: clinical characteristics and methods used in the diagnosis of patients registered at the Brazilian Celiac Association]. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(2):131-8.
20. Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, Garcia-Masdevall D, Rodriguez-Soriano J. Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;19(3):304-9.
21. Nunes CR, Medeiros EH, Leser P, Patricio FR, Wheba J. [Dosage of the antibody antigliadin in first degree relatives of celiac patients]. *Arq Gastroenterol*. 1998;35(1):69-73.

22. Kotze LM, Utiyama SR, Nisihara RM, Zeni MP, de Sena MG, Amarante HM. Antiendomysium antibodies in Brazilian patients with celiac disease and their first-degree relatives. *Arq Gastroenterol*. 2001;38(2):94-103.
23. Laranjeira M. Prevalência de doença celíaca em parentes de primeiro grau de pacientes com doença celíaca em São Paulo – Brasil [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – UNIFESP; 2005.
24. Ransford RA, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35(3):228-33.
25. Sdepanian VL, de Miranda Carvalho CN, de Moraes MB, Colugnati FA, Fagundes-Neto U. Bone mineral density of the lumbar spine in children and adolescents with celiac disease on a gluten-free diet in Sao Paulo, Brazil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(5):571-6.
26. Mora S, Barera G. Bone mass and bone metabolism in pediatric gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(2):129-40.
27. Bonamico M, Scire G, Mariani P, Pasquino AM, Triglione P, Scaccia S, et al. Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992;14(1):12-6.
28. Oliveira MC, Reis FJ, Chagas AJ, Brasileiro Filho G, Bahia M, Silva LD, et al. [Study of intestinal malabsorption diseases as cause of monosymptomatic short stature]. *J Pediatr (Rio J)*. 1998;74(3):213-6.
29. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics*. 2002;109(5):833-8.
30. Mulder CJ, Tytgat GN, Groenland F, Pena AS. Combined coeliac disease and thyroid disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(8):939-40.
31. Savilahti E, Pelkonen P, Visakorpi JK. IgA deficiency in children. A clinical study with special reference to intestinal findings. *Arch Dis Child*. 1971;46(249):665-70.
32. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakall S, Zeher M. Coeliac disease in Sjogren's syndrome--a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int*. 2004;24(5):278-82.
33. Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RF. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(4):401-5.
34. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation*. 2002;105(22):2611-8.
35. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Nyberg BI, Dahlstrom J, Anneren G, et al. Antitissue transglutaminase and antithyroid autoantibodies in children with Down syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(2):170-4; discussion 25-7.
36. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S1-9.
37. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2759-61.
38. Kotze LM. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(7):567-74.
39. Karpati S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci*. 2004;34(2):83-90.
40. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28.

41. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(1):1-19.
42. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):888-94.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia. Nota Técnica de Revisão Rápida – Diagnóstico Sorológico da Doença Celíaca. Brasília, 2009. 6p. (mimeo) [Internet].
44. Kelly C. Diagnosis of celiac disease. UpToDate. 2014.
45. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology.* 1992;102(1):330-54.
46. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1185-94.
47. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol.* 2002;118(3):459-63.
48. Meijer JW, Wahab PJ, Mulder CJ. Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal? *Virchows Arch.* 2003;442(2):124-8.
49. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol.* 2002;55(5):393-4.
50. Meewisse G. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970. p. 461-3.
51. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child.* 1990;65(8):909-11.
52. Sdepanian VL, Scaletsky IC, Fagundes-Neto U, Batista de Moraes M. Assessment of gliadin in supposedly gluten-free foods prepared and purchased by celiac patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(1):65-70.
53. Ferreira CT, Seidman E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(1):7-20.
54. Beyer, P.L. Terapia clínica nutricional para distúrbios do trato gastrintestinal baixo. IN: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.. Krause alimentos, nutrição & dietoterapia. 10a ed. São Paulo, Roca, cap.31. p 643-670, 2002.
55. Holmes GK. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:68-75.
56. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *Jama.* 2002;287(11):1413-9.
57. Siqueira Neto JI, Costa AC, Magalhaes FG, Silva GS. Neurological manifestations of celiac disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(4):969-72.
58. Fragoso Arbelo, Trini; Díaz Lorenzo, Tamara; Pérez Ramos, Elvira; Milán Pavón, Rebeca; Luaces Fragoso, Ernesto. Importancia de los aspectos psicosociales en la enfermedad celíaca / Importance of psychosocial aspects in celiac disease. *Rev. cuba. med. gen. integr;*18(3), mayo-jun. 2002.
59. Santos, S.V.; Fagulha, T. Síndrome nefrótica e doença celíaca na infância: perspectiva da criança sobre a relação que os outros estabelecem com ela. *Psicologia, saúde e doenças – ano/vol II, nº 2, pags. 27-41, Sociedade Portuguesa de Psicologia da Saúde, Lisboa, 2001.*

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)

COLABORADORES

Letícia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Tacila Pires Mega
Ana Carolina de Freitas Lopes
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

Helena Pimentel
Lídia Ruth Marques Silveira
Maria Inez Pordeus Gadelha
Maria Lúcia Barcellos Pereira
Paula Regla Vargas
Maria Angélica Pires Ferreira



Endometriose

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 879, DE 12 DE JULHO DE 2016.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso de suas atribuições;

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose.

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a endometriose no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento das mulheres com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Endometriose.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da endometriose, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da endometriose.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 144/SAS/MS, de 31 de março de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 62, de 1º de abril de 2010, seção 1, páginas 55-59.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

ENDOMETRIOSE

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Na busca conduzida em 2009, foram utilizados os termos endometriose e terapia medicamentosa (“Endometriosis/drug therapy”[Mesh]), na base de dados MEDLINE, restringindo-se a busca para meta-análises e ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicados a partir de 1999. Foram encontradas quatro meta-análises e 82 ECRs. Como os sintomas da endometriose são dor pélvica e infertilidade, foram incluídas quatro meta-análises e 44 ECRs nos quais pelo menos um dos desfechos avaliados foi melhora de dor. Foram excluídos 27 estudos nos quais o desfecho avaliado não incluía avaliação da dor e 12 ECRs em outros idiomas que não inglês, português e espanhol.

Com a finalidade de atualizar o presente Protocolo, em 10/11/2014 foi realizada nova busca na literatura.

Na base de dados MEDLINE/PubMed utilizando-se a estratégia (“Endometriosis”[Mesh]) AND “Therapeutics”[Mesh], com os filtros “Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial, From 2010/01/01, Humans, English, Portuguese, Spanish”, foram localizados 75 estudos, dos quais 25 foram selecionados para leitura na íntegra.

A busca na base de dados EMBASE utilizou a estratégia “‘endometriosis’/exp AND ‘therapy’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2014]/py”. Foram obtidos 187 resultados, dos quais 27 foram selecionados.

Na biblioteca Cochrane foi utilizada a estratégia “‘Endometriosis in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2010 to 2014 in Cochrane Reviews’”, sendo identificadas 19 revisões sistemáticas. Destas, 11 foram selecionadas.

Foram também consultados os capítulos sobre o tema da publicação eletrônica UpToDate® versão 19.3 e incluídos artigos de conhecimento dos elaboradores.

Além dos critérios de exclusão utilizados na busca original, foram excluídos estudos comparando técnicas cirúrgicas, estudos avaliando intervenções não registradas no Brasil, estudos sobre métodos alternativos e estudos com desfechos não clínicos.

A atualização da revisão da literatura, a partir da versão publicada em 2010, resultou na inclusão de 11 referências.

2 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica definida pelo desenvolvimento e crescimento de estroma e glândulas endometriais fora da cavidade uterina, o que resulta numa reação inflamatória crônica (1,2). As localizações mais comumente envolvidas são os ovários, fundo de saco posterior e anterior, folheto posterior do ligamento largo, ligamentos uterossacros, útero, tubas uterinas, cólon sigmoide, apêndice e ligamentos redondos (3).

É diagnosticada quase que exclusivamente em mulheres em idade reprodutiva. Mulheres pós-menopáusicas representam somente 2% a 4% de todos os casos submetidos à laparoscopia por suspeita de endometriose (4). Como não há correlação entre sintomas e gravidade de doença, e como para confirmação diagnóstica é necessária a realização de um procedimento invasivo – laparoscopia – a determinação da prevalência é difícil (5, 6). Estima-se uma taxa de prevalência em torno de 10% (7), sendo que, em mulheres inférteis, esses valores podem chegar a índices tão altos quanto 30% a 60% (8-10), já em adolescentes submetidas à laparoscopia por dor pélvica crônica, houve prevalência de 62% (11).

Diversas teorias sobre a patogênese da endometriose apontam para um processo multicausal, envolvendo fatores genéticos, anormalidades imunológicas e disfunção endometrial (3,6).

Na teoria da implantação, o tecido endometrial, por meio da menstruação retrógrada, teria acesso a estruturas pélvicas através das tubas uterinas, implantando-se na superfície peritoneal, estabelecendo fluxo sanguíneo e gerando resposta inflamatória (12). A teoria da metaplasia celômica propõe que células indiferenciadas do peritônio pélvico teriam capacidade de se diferenciar em tecido endometrial. A teoria do transplante direto explicaria o desenvolvimento de endometriose em episiotomia, cicatriz de cesariana e em outras cicatrizes cirúrgicas. Disseminação de células ou tecido endometriais através de vasos sanguíneos e linfáticos explica as localizações fora da cavidade pélvica (3).

As apresentações clínicas mais comuns são infertilidade e dor pélvica – dismenorreia, dispareunia, dor pélvica cíclica (13,14). Podem ser encontrados sintomas relacionados a localizações atípicas do tecido endometrial – dor pleurítica, hemoptise, cefaleias ou convulsões, lesões em cicatrizes cirúrgicas com dor, edema e sangramento local (4). O exame físico pouco auxilia no diagnóstico, por não haver achado patognomônico. Dor à palpação de fundo de saco e de ligamentos uterossacros, palpação de nódulos ou massas anexiais, útero ou anexos fixos em posição retrovertida podem ser alguns dos achados ao exame físico (1,4).

O estadiamento mais comumente usado é a classificação revisada da *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) (15, 16), que leva em consideração o tamanho, a profundidade e a localização dos implantes endometrióticos e a gravidade das aderências. Consiste de quatro estágios, sendo o estágio 4 o de doença mais extensa. Não há, entretanto, correlação entre o estágio da doença com prognóstico e nível de dor (5,6). A dor é influenciada pela profundidade do implante endometriótico e sua localização em áreas com maior inervação (17,18).

- **Estágio 1 (doença mínima):** implantes isolados e sem aderências significativas;
- **Estágio 2 (doença leve):** implantes superficiais com menos de 5 cm, sem aderências significativas;
- **Estágio 3 (doença moderada):** múltiplos implantes, aderências peritubárias e periovarianas evidentes;
- **Estágio 4 (doença grave):** múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas, aderências densas e firmes.

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)

- N80.0 Endometriose do útero
- N80.1 Endometriose do ovário
- N80.2 Endometriose da trompa de Falópio
- N80.3 Endometriose do peritônio pélvico
- N80.4 Endometriose do septo retovaginal e da vagina
- N80.5 Endometriose do intestino
- N80.8 Outra endometriose

4 DIAGNÓSTICO

Segundo consenso da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) e da ASRM, o padrão-ouro para diagnóstico de endometriose é a laparoscopia com inspeção direta da cavidade e visualização dos implantes, não necessitando de biópsia para confirmação histopatológica (1,2,16,19). Diante da alta correlação entre achados laparoscópicos e histológicos (97%-99%) (20), a comprovação histológica mediante biópsia oneraria de maneira desnecessária a investigação.

Dessa forma, este Protocolo preconiza a utilização da laparoscopia com inspeção direta da cavidade para confirmação diagnóstica. Pacientes com peritônio visualmente normal podem ter o diagnóstico descartado (21).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo serão incluídas neste Protocolo:

- dor pélvica como manifestação clínica a ser tratada;
- comprovação diagnóstica de endometriose por laparoscopia/laparotomia com laudo descritivo seguindo a classificação revisada da ASRM ou com resultado anatomopatológico de biópsia peritoneal;

Para tratamento com danazol ou análogos do GnRH, também é necessário apresentar:

- tratamento prévio por 6 meses com contraceptivos orais ou progestágenos sem resposta ao tratamento ou com recidiva de sintomatologia de dor relacionada à endometriose após o tratamento com contraceptivos orais ou progestágenos.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo serão excluídas deste Protocolo.

Para tratamento com danazol:

- gestação (possibilidade de efeitos androgênicos no feto de sexo feminino);
- lactação;
- sangramento genital de origem desconhecida;
- disfunção hepática, renal ou cardíaca grave;

- doença tromboembólica ativa ou histórico de trombose;
- hipersensibilidade ao fármaco.

Para tratamento com análogos do GnRH:

- gestação;
- lactação;
- sangramento genital de origem desconhecida;
- hipersensibilidade ao fármaco

7 CASOS ESPECIAIS

- Recomenda-se evitar o uso de danazol em doentes com porfiria (por causar exacerbações dessa doença);
- Deve ser evitado o uso de anticoncepcionais orais (ACOs) por mulher tabagista com mais de 35 anos de idade (maior risco de doença tromboembólica);
- Indicação de retratamento ou de tratamento acima de 6 meses: encaminhar para serviço especializado que definirá a conduta.

8 TRATAMENTO

A escolha do tratamento deve levar em consideração a gravidade dos sintomas, a extensão e localização da doença, o desejo de gravidez, a idade da paciente, efeitos adversos dos medicamentos, taxas de complicações cirúrgicas e custos (22). O tratamento pode ser medicamentoso ou cirúrgico, ou ainda a combinação desses. A eficácia dos tratamentos tem sido medida por avaliações de melhora da dor e taxas de fertilidade (8).

O foco principal do tratamento medicamentoso é a manipulação hormonal com intenção de produzir uma pseudogravidez, pseudomenopausa ou anovulação crônica, criando um ambiente inadequado para o crescimento e manutenção dos implantes da endometriose (6). Todos os tratamentos hormonais reduzem a dor atribuída à endometriose, quando comparados ao placebo, e são igualmente efetivos quando comparados entre eles (14,23).

Para o grupo de mulheres com infertilidade, não se justifica o tratamento hormonal com supressão da ovulação (6). Nesses casos, quando a infertilidade é secundária à endometriose em estágios I e II, o tratamento cirúrgico, com cauterização dos focos, mostrou-se eficaz (1,24).

Estudo multicêntrico que avaliou 241 mulheres inférteis com endometriose mínima a moderada (estágio 1 a 3) mostrou taxas de gravidez significativamente mais altas no grupo em que foi realizada a laparoscopia com ressecção/ablação dos focos de endometriose (24). Após a cauterização dos focos, poderá ocorrer a continuidade do tratamento da infertilidade, contudo sem a utilização de tratamento hormonal com supressão de ovulação.

A eficácia e a efetividade de diferentes condutas clínicas e cirúrgicas, bem como suas indicações no tratamento da dor relacionada à endometriose, serão descritas abaixo.

8.1. TRATAMENTO CLÍNICO

ACOs devem ser considerados no tratamento empírico da endometriose em mulheres com sintomas mínimos ou leves e exame físico sugestivos nas quais foram descartadas outras doenças relacionadas à dor

pélvica (1). Esse tratamento produz retardo na progressão da doença, além de anticoncepção nos casos em que a gravidez não é desejada (25).

ACOs comparados a placebo

O uso de ACOs combinados (associação de estrogênio e progestágeno) comparado a placebo demonstrou diminuição significativa em escores de dismenorreia, avaliados por escala verbal e escala visual analógica (EVA), e de dor pélvica não menstrual, demonstrada na EVA. Também demonstrou benefício na redução do volume dos endometriomas. Em relação a efeitos adversos, houve maior ocorrência de náusea e sangramento irregular (26).

ACOs comparados com agonistas do *gonadotropin-releasing hormone* (hormônio liberador de gonadotrofina, GnRH)

Os agonistas do GnRH comparados aos ACOs demonstraram resultados semelhantes em relação a melhora de dismenorreia, dor pélvica não menstrual e dispareunia profunda, ambos sendo mais efetivos que o placebo. Ambos são semelhantes em relação à diminuição da dispareunia e igualmente eficazes no alívio de dor pélvica não específica (27).

Em ensaio clínico randomizado, a goserrelina mostrou-se superior aos ACOs na melhora da dispareunia profunda, enquanto que os ACOs obtiveram melhor resposta no controle da dismenorreia (28). Outro ensaio clínico multicêntrico aberto demonstrou que goserrelina e ACO foram igualmente eficazes em relação à melhora de dismenorreia e dor pélvica não menstrual (29).

O uso de ACO deve ser considerado em pacientes com sintomas mínimos ou leves de endometriose e que necessitam de medidas contraceptivas, por apresentar um perfil de poucos efeitos adversos e ser adequado para uso em longo prazo (1,22).

Danazol comparado ao placebo

Danazol demonstrou ser capaz de reduzir dor pélvica, dor para evacuar e dor lombar em pacientes com endometriose em relação ao placebo, de maneira semelhante à medroxiprogesterona, com benefício mantido mesmo após 6 meses da descontinuação do tratamento (30,31). Para o desfecho dispareunia, não foi demonstrado benefício com o uso de danazol (31).

Danazol comparado ao GnRH

A comparação entre danazol e agonistas do GnRH, em meta-análise de 2010 (32), não demonstrou diferença significativa entre os grupos na efetividade para alívio de dor ou dismenorreia, dispareunia e dor pélvica.

Os efeitos adversos mais comuns com agonistas do GnRH foram sintomas vasomotores, alterações de humor, insônia e pesadelos (33), ressecamento vaginal, fogachos (32). O danazol associou-se a efeitos androgênicos, alguns irreversíveis, alterações lipídicas, dano hepático (8), diminuição de volume das mamas, câimbras, aumento do apetite (34), ganho de peso, rouquidão (33), acne e edema (31).

O uso do danazol pode ser considerado em pacientes com dor leve a moderada, pela efetividade demonstrada em torno de 90% no alívio da dor relacionada à endometriose (30,35). Cuidados devem ser observados em relação ao uso da menor dose possível para atingir alívio da dor, devido aos efeitos adversos.

Progestágenos

Progestágenos são eficazes no tratamento da dor relacionada à endometriose, com melhora de até 80% nos escores de dor (22). Acetato de medroxiprogesterona (AMP) intramuscular é superior ao placebo e semelhante ao ACO associado ao danazol no controle de sintomas dolorosos, com benefício da dismenorreia até no seguimento de 12 meses (32,36). Pacientes em uso de AMP de depósito apresentaram reações no local da aplicação, inchaço, sangramento intermenstrual, amenorreia e náusea (32).

Quando comparado com agonistas do GnRH, o AMP 104 mg por via subcutânea demonstrou redução equivalente de dismenorreia, dispareunia, dor pélvica e sensibilidade pélvica em 6 e 18 meses. Houve diferença entre os dois medicamentos com relação a efeitos adversos, sendo que no grupo em uso de agonista do GnRH houve diminuição significativa de densidade mineral óssea em fêmur e coluna, tanto em 6 quanto em 12 meses (37,38).

Progestágenos de uso oral também demonstraram benefício semelhante aos ACOs nos desfechos dismenorreia e dor pélvica em um estudo (39) e dispareunia profunda e dor não menstrual em outro (40). Em relação a efeitos adversos, houve mais sangramento de escape com progestágenos e mais ganho de peso com ACOs.

Os progestágenos, assim como os ACOs, podem ser usados como tratamento inicial da dor relacionada à endometriose, sendo efetivos com evidências de alta qualidade (1) e podendo ser usados em longo prazo com boa tolerância (22).

Análogos do GnRH

Análogos do GnRH proporcionam mecanismo de *feedback* negativo na hipófise, gerando um hipogonadismo hipogonadotrófico; este leva a amenorreia e anovulação, do qual se tem o seu efeito terapêutico e inibitório, que é reversível (41,42).

Meta-análise da Cochrane incluindo 41 estudos verificou que os análogos do GnRH foram mais eficazes no controle da dor do que nenhum tratamento ou com placebo e tiveram eficácia semelhante ao danazol no alívio de dor, todavia com mais efeitos adversos. Entretanto, foram excluídos estudos com reposição hormonal associada ao tratamento com GnRH (*add back therapy*) (32,42).

- Leuprorrelina: demonstrou alívio da dismenorreia, da dor, da sensibilidade pélvica e da dispareunia em relação ao placebo (43-45) e efeito semelhante à nafarrelina no alívio da dor (46,47). Em estudo em que foi comparada com danazol, não demonstrou diferença entre os grupos, com ambos apresentando melhora dos sintomas, diferindo apenas no perfil de efeitos adversos (48). Um estudo, entretanto, não demonstrou benefício em relação a taxas de gestação, recorrência de dor moderada a grave e recorrência total de dor em 18 meses comparando leuprorrelina com conduta expectante (49).
- Gosserrelina: estudo comparando gosserrelina e danazol mostrou que ambos os tratamentos diminuíram de maneira semelhante os escores da classificação da *American Fertility Society* (AFS) (aderências, implantes), sintomas pélvicos e achados do exame físico (50-52). A melhora foi observada mesmo após 6 meses (51).
- Triptorrelina: ensaio clínico randomizado comparando triptorrelina e placebo demonstrou superioridade do tratamento ativo em escalas de dor e redução na extensão da endometriose (53). Em relação ao uso de triptorrelina comparado a conduta expectante após tratamento cirúrgico (54), não houve diferença em relação à persistência ou recorrência de dor pélvica, recorrência de endometrioma ou taxas de gestação em seguimento de até 5 anos.

Há poucos ensaios clínicos comparando diretamente os diferentes análogos do GnRH para tratamento da endometriose, e os resultados desses estudos não mostram diferença em relação a melhora sintomática (1,47,55-57) e a efeitos adversos (56).

Em resumo, os análogos do GnRH apresentam eficácia e efetividade similares. Têm indicação de uso na endometriose com sintomas moderados a graves (1) em mulheres que não obtiveram melhora da dor com outros tratamentos (progestágenos, ACO, danazol).

A nafarelina, embora apresente eficácia semelhante aos demais análogos do GnRH, não agrega efetividade e tem posologia que dificulta a aderência ao tratamento, razão pela qual não se inclui entre os fármacos preconizados neste Protocolo.

Análogos do GnRH com tratamento hormonal combinado

O uso de análogos do GnRH associado a tratamento hormonal (progestágenos, estrógenos ou ambos) é denominado *add-back therapy* e tem por objetivo minimizar os efeitos adversos dos análogos do GnRH. Vários ensaios clínicos testaram várias combinações, sendo que a maioria deles demonstrou os mesmos resultados quanto à eficácia da *add-back*, com redução dos sintomas de hipoestrogenismo (fogachos, sintomas vasomotores, secura vaginal, alteração de libido), menor perda de massa óssea, melhor tolerabilidade e melhor qualidade de vida com o uso dessa terapia em relação ao uso isolado de análogos do GnRH (55,58-71).

O uso da *add back therapy* tem indicação em mulheres que apresentam efeitos adversos de hipoestrogenismo com o uso de análogos do GnRH, ou naquelas mulheres com indicação de uso de análogos de GnRH por período maior que 6 meses.

Outros tratamentos clínicos, como dispositivo intrauterino com levonorgestrel (72-75), pentoxifilina (76,77), dienogeste (78,79), anastrozol (80), linestrol (81), medicina chinesa com ervas (82,83), infliximabe (84), implante de etonogestrel (85) e raloxifeno (86), foram testados no tratamento da endometriose; no entanto, as evidências são limitadas e não justificam sua recomendação até o presente momento (23,82).

Os estudos disponíveis não demonstraram melhora nas taxas de fertilidade com supressão da ovulação, quer seja com o uso de ACO, progestágenos, danazol ou análogos do GnRH. Assim, em vista da inexistência de eficácia, mulheres inférteis devido à endometriose não devem receber tratamentos para supressão da ovulação (1).

8.2. TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico é indicado quando os sintomas são graves, incapacitantes, quando não houve melhora com tratamento empírico com contraceptivos orais ou progestágenos, em casos de endometriomas, de distorção da anatomia das estruturas pélvicas, de aderências, de obstrução do trato intestinal ou urinário e nas pacientes com infertilidade associada a endometriose (22,87).

A cirurgia para tratamento da endometriose pode ser classificada em conservadora ou definitiva:

- Cirurgia conservadora: envolve destruição dos focos de endometriose e remoção de aderências, com consequente restauração da anatomia pélvica. Ocorre significativa redução da dor em 6 meses nas pacientes submetidas a laparoscopia terapêutica, em comparação àquelas que são apenas acompanhadas em relação aos sintomas, sem intervenção tanto para endometriose mínima, leve ou moderada (88).

Um ensaio clínico randomizado demonstrou superioridade da laparoscopia terapêutica (ablação dos implantes, lise de aderências e ablação do nervo uterossacro) quando comparada com a laparoscopia diagnóstica, demonstrando importante diminuição da dor pelo período de 1 ano em até 90% das pacientes (89).

Em relação à infertilidade associada a endometriose mínima ou leve, um estudo com 341 pacientes mostrou aumento das taxas cumulativas de gravidez com a laparoscopia terapêutica (ressecção ou ablação cirúrgica dos implantes) comparada à laparoscopia diagnóstica (24). Tais resultados não se reproduziram em um estudo com menor número de pacientes (90).

Nos casos em que a laparoscopia terapêutica for indicada, durante o procedimento devem ser realizadas excisão e ablação da maior quantidade possível de focos de endometriose (91).

- Cirurgia definitiva: envolve histerectomia com ou sem ooforectomia (de acordo com a idade da paciente). A histerectomia com salpingooforectomia bilateral com excisão de todos os focos de endometriose mostrou taxas de cura de 90% (estudos não controlados) (4), sendo indicada quando há doença grave, persistência de sintomas incapacitantes após terapia medicamentosa ou cirúrgica conservadora, existência de outras doenças pélvicas com indicação de histerectomia e não há mais o desejo de gestação (1,22).

8.3. TRATAMENTO CLÍNICO-CIRÚRGICO

O tratamento clínico associado ao cirúrgico pode ser feito antes da cirurgia ou após esta. O uso de supressão hormonal prévia à cirurgia pode diminuir o tamanho dos implantes de endometriose; no entanto, não há evidência que essa estratégia diminua a extensão da dissecação cirúrgica, prolongue tempo sem dor, aumente taxas de fertilidade ou reduza as taxas de recorrência (92).

Em relação ao tratamento clínico após o tratamento cirúrgico, os dados da literatura são controversos, com alguns estudos demonstrando melhora dos sintomas dolorosos (93,94) enquanto outros não demonstraram diferenças nas taxas de recorrência de dor, formação de endometriomas e taxas de gravidez (21,49,54,95,96). A avaliação de uma meta-análise foi que as evidências são insuficientes para concluir que a combinação de tratamento clínico pós-cirurgia da endometriose se associe a algum ganho significativo (97).

Meta-análise publicada em 2014 avaliou o benefício de ACOs após cirurgia conservadora, observando redução significativa da taxa de recorrência e maior taxa de remissão em relação a cirurgia apenas, com menos efeitos adversos em relação aos outros tratamentos hormonais (98).

Dessa forma, devido às evidências limitadas de benefício, com potencial para efeitos adversos, aconselha-se que o tratamento medicamentoso pós-cirúrgico seja recomendado para pacientes que permaneçam sintomáticas após a cirurgia. As opções de medicamentos para tratamento pós-cirúrgico são as mesmas usadas para o tratamento da dor, ou seja, primeira linha com ACOs ou progestágenos por serem bem tolerados e custo-efetivos.

8.4. FÁRMACOS

ACOs:

- etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg: comprimidos ou drágeas.

Acetato de medroxiprogesterona: comprimidos de 10 mg; suspensão injetável de 50 e 150 mg/mL.

Danazol: cápsulas de 100 e 200 mg.

Análogos do GnRH:

- Goserrelina: seringa preenchida com dose única de 3,6 mg ou 10,8 mg.
- Leuprorrelina: frasco-ampola com 3,75 mg ou 11,25 mg.
- Triptorrelina: frasco-ampola com 3,75 mg ou 11,25 mg.

8.5. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

ACOs:

- etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg: os comprimidos ou drágeas devem ser ingeridos diariamente no mesmo horário por 21 dias. Nos casos em que a paciente não tenha utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a administração deve ser iniciada no 1º dia do ciclo (1º dia de sangramento menstrual). Para os casos em que a paciente já esteja em uso do medicamento, a cartela seguinte deve ser iniciada após um intervalo de 7 dias sem a ingestão dos comprimidos ou drágeas, ou seja, no 8º dia após o término da cartela anterior.

Acetato de medroxiprogesterona:

- 10 mg via oral três vezes ao dia, uso contínuo sem intervalos.
- 150 mg, por via intramuscular, iniciando a primeira injeção até o 5º dia do ciclo menstrual e as injeções subsequentes com intervalo de 12 a 13 semanas (intervalo máximo entre as aplicações é de 91 dias).

Danazol: 400mg, por via oral, divididos em duas administrações diárias, podendo-se aumentar para 800mg , por via oral, divididos em duas administrações diárias.

Análogos do GnRH:

- **Goserrelina:** 3,6 mg por via subcutânea, mensalmente; ou 10,8 mg por via subcutânea a cada 3 meses.
- **Leuprorrelina:** 3,75 mg por via intramuscular, mensalmente; ou 11,25 mg intramuscular a cada 3 meses.
- **Triptorrelina:** 3,75 mg por via intramuscular, mensalmente ou 11,25 mg intramuscular a cada 3 meses.

8.6. TEMPO DE TRATAMENTO

Na maior parte dos estudos (31,46,47,51,58,99,100) tratou-se as pacientes por um período de 6 meses. Dessa forma, a duração do tratamento preconizada é de 3 a 6 meses.

Pacientes que já fizeram uso de análogos do GnRH por período de 6 meses e que permanecerem sintomáticas ou com recidiva de dor relacionada à endometriose devem ser encaminhadas para serviços especializados.

8.7. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Diminuição da dor
- Regressão de nódulos endometrióticos

9 MONITORIZAÇÃO

Danazol: contagem de plaquetas e testes de função renal e hepática a cada 4 a 6 meses; na presença de alterações importantes, o medicamento deve ser suspenso. Avaliar risco de interações medicamentosas com uso de anticonvulsivantes, anticoagulantes, imunossuppressores, hipolipemiantes e outros.

Análogos do GnRH e medroxiprogesterona: pacientes que forem encaminhadas aos serviços especializados e fizerem uso por período maior que 6 meses devem ser avaliadas quanto ao risco de osteoporose, e acompanhadas de acordo com o PCDT para Osteoporose.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS TRATAMENTO

As pacientes devem ser reavaliadas a cada 6 meses para liberação do tratamento com análogos do GnRH e danazol. Solicitações de retratamento ou tratamento por mais de 6 meses entram no critério do item de casos especiais. Pacientes que fizeram uso dos medicamentos referidos no PCDT (ACOs, progestágenos, danazol, análogos do GnRH) e permaneceram sintomáticas ou tiveram recidiva de dor devem ser encaminhadas para serviço especializado. Nesse caso, poderão repetir o tratamento sem necessidade de novos exames diagnósticos, requerendo-se apenas o laudo médico descrevendo a sintomatologia e atestando a ausência de resposta terapêutica.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com endometriose devem ser atendidas em serviços especializados em ginecologia, para seu adequado diagnóstico e inclusão neste Protocolo.

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

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

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

13 REFERÊNCIAS

1. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reprod.* 2014;29(3):400-12.
2. European Society for Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis [Internet]. Updated; 2007 [acesso em 09/10/2009]. Disponível em: <http://guidelines.endometriosis.org/>.
3. Schenken RS. Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis [Internet]. UpToDate; 2009 [acesso em 17/05/2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/endometriosis-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis>

4. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med*. 1993;328(24):1759-69.
5. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod*. 2001;16(12):2668-71.
6. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med*. 2001;345(4):266-75.
7. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;160(1):79-83.
8. Moghissi KS. Medical treatment of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42(3):620-32.
9. Tanmahasamut P, Noothong S, Sanga-Areekul N, Silprasit K, Dangrat C. Prevalence of endometriosis in women undergoing surgery for benign gynecologic diseases. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(2):147-52.
10. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril*. 2011;96(2):360-5.
11. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):570-82.
12. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789-99.
13. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2005;11(6):595-606.
14. Farquhar C. Endometriosis. *Clin Evid*. 2002;(7):1654-62.
15. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril*. 1985;43(3):351-2.
16. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-21.
17. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science*. 2005;308(5728):1587-9.
18. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod*. 2003;18(4):760-6.
19. Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, el-Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 1989;51(1):63-7.
20. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(7):1407-11; discussion 1411-3.
21. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(5):1205-7.
22. Schenken R. Overview of the treatment of endometriosis [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 10/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-endometriosis>.
23. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD009590.
24. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997;337(4):217-22.

25. Schenken, RS. Overview of the treatment of endometriosis [Internet]. UpToDate; 2009 [acesso em 17/05/2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-endometriosis>.
26. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1583-8.
27. Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril*. 2007;88(6):1541-7.
28. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 1993;60(1):75-9.
29. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, Moroni S, Ardivino I, Struzziero E. et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;88(1):11-4.
30. Telimaa S, Puolakka J, Rönnerberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 1987;1(1):13-23.
31. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000068.
32. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):CD008475.
33. Wong AY, Tang L. An open and randomized study comparing the efficacy of standard danazol and modified triptorelin regimens for postoperative disease management of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1522-7.
34. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD002122.
35. Barbieri RL, Evans S, Kistner RW. Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with a 4-year follow-up. *Fertil Steril*. 1982;37(6):737-46.
36. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(2):396-401.
37. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril*. 2006;85(2):314-25.
38. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod*. 2006;21(1):248-56.
39. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, Calonaci F, Gabbanini M, Mazzini M. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;135(2):188-90.

40. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1375-87.
41. Moghissi KS. A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women. *Medscape Womens Health*. 2000;5(1):5.
42. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000346.
43. Miller JD. Quantification of endometriosis-associated pain and quality of life during the stimulatory phase of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1483-8.
44. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Lupron Study Group. *Fertil Steril*. 1990;54(3):419-27.
45. Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. Pelvic Pain Study Group. *Obstet Gynecol*. 1999;93(1):51-8.
46. Agarwal SK, Hamrang C, Henzl MR, Judd HL. Nafarelin vs. leuprolide acetate depot for endometriosis. Changes in bone mineral density and vasomotor symptoms. Nafarelin Study Group. *J Reprod Med*. 1997;42(7):413-23.
47. Zhao SZ, Kellerman LA, Francisco CA, Wong JM. Impact of nafarelin and leuprolide for endometriosis on quality of life and subjective clinical measures. *J Reprod Med*. 1999;44(12):1000-6.
48. Rotondi M, Labriola D, Rotondi M, Ammaturo FP, Amato G, Carella C, et al. Depot leuprorelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23(6):523-6.
49. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2001;16(11):2399-402.
50. Goserelin depot versus danazol in the treatment of endometriosis the Australian/New Zealand experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1996;36(1):55-60.
51. Shaw RW. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. Zoladex Endometriosis Study Team. *Fertil Steril*. 1992;58(2):265-72.
52. Rock JA, Truglia JA, Caplan RJ. Zoladex (goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis: a randomized comparison with danazol. The Zoladex Endometriosis Study Group. *Obstet Gynecol*. 1993;82(2):198-205.
53. Bergqvist A, Bergh T, Hogström L, Mattsson S, Nordenskjöld F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69(4):702-8.
54. Loverro G, Carriero C, Rossi AC, Putignano G, Nicolardi V, Selvaggi L. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136(2):194-8. Epub 2006 Dec 18.
55. Hornstein MD, Gibbons WE. Gonadotropin releasing hormones agonists for long-term treatment of endometriosis [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 10/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/gonadotropin-releasing-hormone-agonists-for-long-term-treatment-of-endometriosis>.

56. Bergqvist A. A comparative study of the acceptability and effect of goserelin and nafarelin on endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2000;14(6):425-32.
57. Cheung TK, Lo KW, Lam CW, Lau W, Lam PK. A crossover study of triptorelin and leuprorelin acetate. *Fertil Steril.* 2000;74(2):299-305.
58. Kiilholma P, Tuimala R, Kivinen S, Korhonen M, Hagman E. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progestogen add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 1995;64(5):903-8.
59. Mäkäräinen L, Rönneberg L, Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis. *Fertil Steril.* 1996;65(1):29-34.
60. Bergqvist A, Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(7):628-37.
61. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol.* 1998;91(1):16-24
62. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA, Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 1998 Jun;69(6):1056-62.
63. Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S, Uryan I, Buhur A, Burak F. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;67(1):40-5.
64. Cheung TH, Lo KW, Yim SF, Lam C, Lau E, Haines C. Dose effects of progesterone in add-back therapy during GnRHa treatment. *J Reprod Med.* 2005;50(1):35-40.
65. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol.* 2002;99(5 Pt 1):709-19.
66. Gnoth CH, Gödtke K, Freundl G, Godehardt E, Kienle E. Effects of add-back therapy on bone mineral density and pyridinium crosslinks in patients with endometriosis treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(1):37-41.
67. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril.* 2004;82(5):1303-8.
68. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD001297.
69. Fernandez H, Lucas C, Hédon B, Meyer JL, Mayenga JM, Roux C. One year comparison between two add-back therapies in patients treated with a GnRH agonist for symptomatic endometriosis: a randomized double-blind trial. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1465-71.
70. Franke HR, van de Weijer PH, Pennings TM, van der Mooren MJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril.* 2000;74(3):534-9.
71. Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril.* 2000;74(5):964-8.

72. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD005072.
73. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1993-8.
74. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.* 2003;80(2):305-9.
75. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75(3):485-8.
76. Kamencic H, Thiel JA. Pentoxifylline after conservative surgery for endometriosis: a randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(1):62-6.
77. Lv D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline versus medical therapies for subfertile women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007677.
78. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis--a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril.* 2009;91(3):675-81.
79. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konincks P, Audebert A, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril.* 2002;77(4):684-92.
80. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 2004;19(1):160-7.
81. Regidor PA, Regidor M, Schmidt M, Ruwe B, Lubben G, Förtig P, et al. Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuprorelin acetate and the gestagen lynestrenol in the treatment of severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15(3):202-9.
82. Flower A, Liu JP, Chen S, Lewith G, Little P. Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD006568.
83. Yang DX, Ma WG, Qu F, Ma BZ. Comparative study on the efficacy of Yiweining and Gestrinone for post-operational treatment of stage III endometriosis. *Chin J Integr Med.* 2006;12(3):218-20.
84. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2008;23(9):2017-23.
85. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis--a pilot study. *Contraception.* 2009;79:29-34.
86. Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):88-96.
87. Reddy S, Rock JA. Treatment of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41(2):387-92.
88. Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD001300.

89. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;68(6):1070-4.
90. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1332-4.
91. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril*. 2002;78(5):961-72.
92. Lebovic DI. Surgical management of pelvic pain [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 10/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/endometriosis-surgical-management-of-pelvic-pain>
93. Morgante G, Ditto A, La Marca A, De Leo V. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod*. 1999;14(9):2371-4.
94. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;68(5):860-4.
95. Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, Candiani M, Calia C, Vignali M. Effects of 3 month therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1335-7.
96. Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):588-92.
97. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD003678.
98. Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: A systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinol*. 2013;29(10):883-90.
99. Henzl MR, Kwei L. Efficacy and safety of nafarelin in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):570-4.
100. Shaw RW. Nafarelin in the treatment of pelvic pain caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):574-6.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

GOSSERRELINA, LEUPRORRELINA, TRIPTORRELINA E DANAZOL.

Eu, _____ (nome d) paciente), declaro ter sido informada claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) **goserrelina, leuprorrelina, triptorrelina e danazol**, indicados para o tratamento da **endometriose**.

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

Assim declaro que fui claramente informada de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição da dor;
- redução dos nódulos endometrióticos.

Fui também claramente informada a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamentos contraindicados em gestantes ou em mulheres planejando engravidar;
- medicamentos contraindicados em mulheres que estão amamentando (lactantes);
- os efeitos colaterais já relatados são:
 - **goserrelina:** frequentes – calorões, distúrbios menstruais; menos frequentes – visão borrada, diminuição da libido, cansaço, dor de cabeça, náusea, vômitos, dificuldade para dormir, ganho de peso, vaginite; raros – angina ou infarto do miocárdio, tromboflebitas.
 - **leuprorrelina:** frequentes – calorões, diarreia, distúrbios menstruais; menos frequentes – arritmias cardíacas, palpitações; raros – boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náusea, vômitos, desordens de personalidade, desordens da memória, diminuição da libido, ganho de peso, dificuldades para dormir, delírios, dor no corpo, perda de cabelo e distúrbios oftalmológicos.
 - **triptorrelina:** frequentes – calorões, dores nos ossos, impotência, dor no local da injeção, hipertensão, dores de cabeça; menos frequentes – dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia; raros – tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido.
 - **danazol:** frequentes – distúrbios da menstruação, ganho de peso, calorões; menos frequentes – inchaço, escurecimento da urina, cansaço, sonolência, acne, aumento da oleosidade do cabelo e pele, perda de cabelo, alteração da voz, crescimento do clitóris ou atrofia testicular; raros – adenoma, catarata, eosinofilia, disfunção hepática, pancreatite, hipertensão intracraniana manifestada por dor de cabeça, náusea e vômitos, leucocitose, pancreatite, *rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, fotossensibilidade.
 - medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
 - o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que esse(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 assistida, inclusive se desistir de usar o medicamento.

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

() Sim () Não

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() gosserrrelina

() leuprorrelina

() triptorrelina

() danazol

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: ____ / ____ / ____	

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Fábio Cardoso Reis (DAF)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Karen Cristine Tonini (DAF)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Neli Muraki Ishikawa (SAS)
Roberto Eduardo Schneiders (DAF)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)

Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Vania Cristina Canuto Santos
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR

(ordem de publicação)

Claudia Vieira Mengarda
João Sabino Cunha Filho
Maria Angélica Pires Ferreira
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



Esclerose Lateral Amiotrófica

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1151, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2015.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a esclerose lateral amiotrófica no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no site: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esclerose Lateral Amiotrófica.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da esclerose lateral amiotrófica, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 496/SAS/MS, de 23 de dezembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União nº 246, de 24 de dezembro de 2009, seção 1, páginas 218-220.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos para síndrome de esclerose lateral amiotrófica (ELA) atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo. Todos os estudos disponíveis nas bases descritas foram avaliados. Meta-análises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até a data limite de 30/09/2009 foram selecionados para avaliação. Os termos de busca utilizados foram os seguintes:

- Na base MEDLINE/PubMed: “Riluzole”[Substance Name] AND “Amyotrophic Lateral Sclerosis”[Mesh];- “Riluzole”[Substance Name] AND “motor neuron disease”[Mesh];
- Na base Ovid MEDLINE: Riluzole AND Amyotrophic Lateral Sclerosis AND Clinical Trial [Publication Type]; Riluzole AND motor neuron disease AND Clinical Trial [Publication Type]; limitadas a: “Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial”;
- Na base Cochrane: “Riluzole”; “Amyotrophic Lateral Sclerosis”; “motor neuron disease”.

Em 31/08/2015, foi realizada atualização da busca na literatura. Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia “(“Amyotrophic Lateral Sclerosis”[Mesh]) OR “Motor Neuron Disease”[Mesh]) Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial, 5 years, Humans, English, Portuguese, Spanish”, resultando em 176 estudos; desses, cinco estudos foram selecionados para leitura na íntegra.

Na base Embase, foi utilizada a estratégia ““amyotrophic lateral sclerosis’/exp OR ‘motor neuron disease’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2009-2015]/py”, com a qual foram obtidos 230 resultados. Destes, quatro estudos foram selecionados (um já havia sido selecionado na busca da base PubMed).

Na base Cochrane, foram utilizados os termos de busca ““Amyotrophic Lateral Sclerosis”:ti,ab,kw OR “motor neuron disease”:ti,ab,kw - Publication Year from 2009 to 2015 in Cochrane Reviews”, sendo obtidos 84 resultados. Destes, quatro foram selecionados para leitura na íntegra.

Foram excluídos estudos de fase II, estudos com produtos não registrados no Brasil, bem como estudos cujos resultados foram insuficientes para prover recomendação para a prática clínica. Foi ainda consultada a atualização da publicação eletrônica UpToDate® versão 22.10 sobre o tema e foram incluídos artigos de conhecimento do autor. A atualização do Protocolo resultou na inclusão de 11 novas referências.

Ao todo, incluem-se 49 referências neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A ELA é uma das principais doenças neurodegenerativas ao lado das doenças de Parkinson e Alzheimer. Sua incidência na população varia de 0,6 a 2,6 por 100.000 habitantes(1,2). A idade é o fator preditor mais importante para a sua ocorrência, sendo mais prevalente nos pacientes entre 55 e 75 anos de idade(3). Trata-se de um distúrbio progressivo que envolve a degeneração do sistema motor em vários níveis: bulbar, cervical, torácico e lombar(4).

Acredita-se que, por ocasião do primeiro sintoma, mais de 80% dos neurônios motores já tenham sido perdidos(5). Mais de 90% dos casos são esporádicos, e o restante apresenta padrão de herança autossômica dominante, às vezes relacionado à mutação do gene SOD1(6). A sobrevivência média da ELA é de 3-5 anos. Na ausência da ventilação mecânica prolongada, a porcentagem de sobreviventes em 10 anos é de 8%-16%(7), podendo chegar a 15 anos ou mais com a ajuda do suporte ventilatório(8).

O quadro clínico da ELA reflete a perda de neurônios do sistema motor – do córtex ao corno anterior da medula. Os sinais físicos desse distúrbio incluem achados de ambos neurônios motores superiores (NMS) e inferiores (NMI). A disfunção sensitiva é incompatível com o diagnóstico de ELA, a não ser que faça parte de um distúrbio subjacente. Os achados físicos correlacionam-se com as diferentes topografias da degeneração dos núcleos motores: bulbar, cervical ou lombar.

Pacientes com início bulbar apresentam disartria, disfagia ou ambas; outras causas para esses sintomas devem ser excluídas, tais como carcinoma esofágico e miastenia gravis. O envolvimento bulbar pode ser devido à degeneração do NMI (paralisia bulbar) ou NMS (paralisia pseudobulbar), ou de ambos. A paralisia bulbar está associada a paralisia facial inferior e superior e dificuldades de movimento palatal, com atrofia, fraqueza e fasciculação da língua. A paralisia pseudobulbar é caracterizada por labilidade emocional (também conhecida como risada ou choro patológicos), aumento do reflexo mandibular e disartria(5).

O paciente com ELA de início cervical apresenta sintomas nos membros superiores, uni ou bilateralmente. Pode apresentar-se fraqueza proximal com dificuldade nas tarefas associadas à abdução do ombro, tais como lavar ou pentear o cabelo; fraqueza distal pode se manifestar com atividades que requeiram habilidade de pinçamento. Sinais físicos nos membros superiores podem também ser decorrentes de disfunção do NMS, NMI ou ambos. O braço pode apresentar atrofia intensa com fasciculações evidentes, mas com reflexos hiperativos.

O paciente com ELA de início lombar apresenta degeneração de neurônios motores lombares que pode manifestar-se com pé caído e dificuldade de subir escadas (fraqueza proximal).

Os principais sinais e sintomas da ELA podem ser reunidos em dois grupos(4-9):

- sinais e sintomas resultantes diretos da degeneração motoneuronal: fraqueza e atrofia, fasciculações e câibras musculares, espasticidade, disartria, disfagia, dispneia e labilidade emocional;
- sinais e sintomas resultantes indiretos dos sintomas primários: distúrbios psicológicos, distúrbios de sono, constipação, sialorreia, espessamento de secreções mucosas, sintomas de hipoventilação crônica e dor.

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)

- G12.2 Doença do neurônio motor

4 DIAGNÓSTICO

4.1 CLÍNICO

O diagnóstico da ELA é evidente nos pacientes com longa evolução da doença e sinais e sintomas generalizados. O diagnóstico precoce da doença, quando o paciente tem apenas sintomas focais em uma ou duas regiões (bulbar, membro superior, tronco ou membro inferior), pode ser difícil e dependerá da presença de sinais em outras regiões afetadas e de várias investigações seriadas(10,11). O tempo médio do início dos sintomas até a confirmação diagnóstica é de aproximadamente 10-13 meses(12). O diagnóstico da ELA é feito com base na presença de sinais de comprometimento do NMI e NMS concomitantes em diferentes regiões. Os critérios de “El Escorial” classificam os diagnósticos em vários subtipos(13):

ELA DEFINITIVA

Sinais de NMS e NMI em três regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral)

ELA PROVÁVEL

Sinais de NMS e NMI em duas regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral) com algum sinal de NMS rostral aos sinais de NMI.

ELA PROVÁVEL COM SUPORTE LABORATORIAL

Sinais de NMS e NMS em uma região ou sinais de NMS em uma ou mais regiões associados à evidência de denervação aguda na eletroneuromiografia (ENMG) em dois ou mais segmentos.

ELA POSSÍVEL

Sinais de NMS e NMI em uma região somente.

ELA SUSPEITA

Sinais de NMI em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral).

Sinais de NMS em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacral).

Em todas as modalidades deve haver evidência de progressão da doença e ausência de sinais sensitivos.

4.2 EXAMES COMPLEMENTARES

Todo o paciente com suspeita de ELA deve submeter-se aos seguintes exames, com os respectivos resultados compatíveis com essa doença:

- Ressonância magnética (RM) de encéfalo e junção craniocervical com ausência de lesão estrutural que expliquem os sintomas;
- ENMG de quatro membros com presença de denervação em mais de um segmento e neurocondução motora e sensitiva normais;
- Hemograma completo dentro da normalidade;
- Função renal (ureia e creatinina séricas) dentro da normalidade;
- Função hepática (ALT/TGP e AST/TGO séricas) e tempo de protrombina dentro da normalidade.

4.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nos estágios iniciais da doença, em que pode haver sinais mínimos de disfunção dos NMS e NMI, a ELA pode ser confundida com uma série de outras condições clínicas, com os respectivos diagnósticos diferenciais(14):

- Outras doenças do neurônio motor: esclerose lateral primária, atrofia muscular progressiva, atrofia muscular espinhal, atrofia muscular espinobulbar;
- Doenças estruturais: mielopatia espondilótica, malformação de Arnold-Chiari, siringomielia/bulbia, irradiação do sistema nervoso central (SNC), acidente vascular cerebral, tumor;
- Doenças tóxicas/metabólicas: hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, intoxicação por metais pesados, latirismo;
- Doenças inflamatórias imunomediadas: neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, esclerose múltipla, miastenia gravis, miosite por corpos de inclusão, polimiosite, síndrome paraneoplásica;
- Doenças hereditárias: deficiência de hexosaminidase A, paresia espástica com amiotrofia, ataxia espinocerebelar, distrofia muscular orofaríngea, adrenomieloneuropatia, deficiência de maltase ácida;
- Doenças infecciosas: infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), infecção por vírus linfotrópico da célula humana (HTLV-1), doença de Creutzfeldt-Jakob, sífilis;
- Outras doenças degenerativas do SNC: degeneração corticobasal, demência por corpos de Lewy, atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva, doença de Parkinson;
- Fasciculações benignas;
- Amiotrofia monomérica: doença de Hirayama.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem os critérios diagnósticos para ELA definitiva ou ELA provável com suporte laboratorial, avaliados por médico especialista em neurologia e com laudo detalhado.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

- insuficiência renal ou hepática;
- outra doença grave ou incapacitante, incurável ou potencialmente fatal;
- outras formas de doenças do corno anterior medular;
- demência, distúrbios visuais, autonômicos, esfinterianos;
- gravidez ou amamentação;
- ventilação assistida;
- hipersensibilidade ao medicamento.

7 TRATAMENTO

Várias estratégias modificadoras da doença têm sido testadas em ensaios clínicos(15-34), mas apenas um medicamento (riluzol) foi aprovado até agora(35,36). Bensimon et al.(37) publicaram o primeiro estudo duplo-cego randomizado avaliando o papel do riluzol na ELA. Foram estratificados 155 pacientes de acordo com a topografia de início da doença, sendo submetidos ao tratamento com riluzol na dose de 100 mg/dia. Após 573 dias, 58% dos pacientes do grupo placebo estavam vivos, em contraste com 74% do grupo riluzol. O subgrupo mais beneficiado apresentava doença em nível bulbar na fase inicial, com um aumento de sobrevida de aproximadamente 2-3 meses. Além disso, a perda de força muscular foi significativamente mais lenta no grupo tratado. Um estudo publicado dois anos mais tarde, envolvendo centros americanos e um número maior de pacientes, confirmou esses achados(38).

Depois da publicação de uma revisão sistemática do grupo Cochrane(15) e uma avaliação pelo *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) do Reino Unido(39), foram recomendados estudos adicionais para investigar os aspectos do potencial de efetividade do riluzol na ELA(40,41).

7.1 MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS NA ELA

Entre todas as condutas terapêuticas não farmacológicas, o suporte ventilatório não invasivo, nas suas várias modalidades, é a que mais aumenta a sobrevida e a qualidade de vida do paciente com ELA, sendo inclusive possivelmente superior ao uso de riluzol(42). Outra prática com benefícios prováveis no aumento da sobrevida e da qualidade de vida é o treinamento muscular inspiratório(43). Exercícios físicos de leve intensidade parecem ser benéficos e não prejudiciais como se acreditava anteriormente(44). Infelizmente, não há evidências suficientes para recomendação do uso de equipamentos com interfaces cérebro-computador(45), estimulação magnética transcraniana repetitiva(46), que possam atenuar os sinais e sintomas motores da doença. Da mesma forma, suplementos alimentares, tais como a creatina, parecem não auxiliar os pacientes com ELA(47).

7.2 FÁRMACO

Riluzol: comprimidos de 50 mg.

7.3 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Utilizar 50 mg, por via oral, a cada 12 horas. Ingerir 1 hora antes ou 2 horas após as refeições.

7.4 TEMPO DE TRATAMENTO

O tempo de tratamento não pode ser pré-determinado e depende da tolerabilidade.

7.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Leve melhora de sintomas bulbares e da função dos membros(41).
- Aumento da sobrevida.

8 MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento em longo prazo deverá ser realizado por neurologista(48,49). Recomenda-se a realização dos seguintes exames: hemograma, plaquetas e enzimas hepáticas antes de se iniciar o tratamento, no primeiro, no segundo, nos 3º, 6º, 9º e 12º meses e, após, quando clinicamente indicado.

Os pacientes devem ser reavaliados em 1 mês para avaliação de efeitos adversos e após 1 ano para avaliação da efetividade do riluzol, que deve ser administrado até que o doente não mais o tolere ou o momento em que necessitar de uso de ventilação mecânica(35).

8.1 CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO DO TRATAMENTO

- Quando ALT (TGP) ou AST (TGO) estiver cinco vezes acima do limite superior da normalidade;
- Quando ocorrer citopenia: leucócitos totais inferiores abaixo de 3.000/mm³, neutrófilos abaixo de 1.500/mm³, plaquetas abaixo de 100.000/mm³ ou hemoglobina inferior a 10 g/dL.
- Quando houver evolução para ventilação assistida.

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, da adequação de uso do medicamento e do acompanhamento pós-tratamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizados neste Protocolo.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(12):1106-15.
2. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology*. 2007;68(13):1002-7.
3. Phukan J, Hardiman O. The management of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2009;256(2):176-86.
4. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2007;369(9578):2031-41.
5. Mitsumoto H, Rabkin JG. Palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: “prepare for the worst and hope for the best”. *JAMA*. 2007;298(2):207-16.
6. Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(1):37-46.

7. Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch Neurol*. 1998;55(4):526-8.
8. Hayashi H, Oppenheimer EA. ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology*. 2003;61(1):135-7.
9. Li TM, Day SJ, Alberman E, Swash M. Differential diagnosis of motoneurone disease from other neurological conditions. *Lancet*. 1986;2(8509):731-3.
10. Willbourn AJ. Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: the Lambert and the El Escorial criteria. *J Neurol Sci*. 1998;160 Suppl 1:S25-9.
11. Meininger V. Getting the diagnosis right: beyond El Escorial. *J Neurol*. 1999;246 Suppl 3:III10-2.
12. Chiò A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 1999;246 Suppl 3:III1-5.
13. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1(5):293-9.
14. Baek WS, Desai NP. ALS: pitfalls in the diagnosis. *Pract Neurol*. 2007;7(2):74-81.
15. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD001447.
16. Mitchell JD, Wokke JH, Borasio GD. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002064.
17. Bongioanni P, Reali C, Sogos V. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004302.
18. [No authors listed]. A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS: The BDNF Study Group (Phase III). *Neurology*. 1999;52(7):1427-33.
19. Ochs G, Penn RD, York M, Giess R, Beck M, Tonn J. A phase I/II trial of recombinant methionyl human brain derived neurotrophic factor administered by intrathecal infusion to patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1(3):201-6.
20. Meininger V, Bensimon G, Bradley WR, Brooks B, Douillet P, Eisen AA, et al. Efficacy and safety of xaliproden in amyotrophic lateral sclerosis: results of two phase III trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004;5(2):107-17.
21. de Paulis T. ONO-2506. *Ono. Curr Opin Investig Drugs*. 2003;4(7):863-7.
22. Gordon PH, Moore DH, Gelinis DF, Qualls C, Meister ME, Werner J, et al. Placebo-controlled phase I/II studies of minocycline in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2004;62(10):1845-7.
23. Pontieri FE, Ricci A, Pellicano C, Benincasa D, Buttarelli FR. Minocycline in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Neurol Sci*. 2005;26(4):285-7.
24. Ryberg H, Askmark H, Persson LI. A double-blind randomized clinical trial in amyotrophic lateral sclerosis using lamotrigine: effects on CSF glutamate, aspartate, branched-chain amino acid levels and clinical parameters. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(1):1-8.

25. Gordon PH, Doorish C, Montes J, Mosley RL, Diamond B, Macarthur RB, et al. Randomized controlled phase II trial of glatiramer acetate in ALS. *Neurology*. 2006;66(7):1117-9.
26. Orrell RW. AEOL-10150 (Aeolus). *Curr Opin Investig Drugs*. 2006;7(1):70-80.
27. Meininger V, Asselain B, Guillet P, Leigh PN, Ludolph A, Lacomblez L, et al. Pentoxifylline in ALS: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2006;66(1):88-92.
28. Groeneveld GJ, Veldink JH, van der Tweel I, Kalmijn S, Beijer C, de Visser M, et al. A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2003;53(4):437-45.
29. Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol Study Group. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2001;2(1):9-18.
30. Cudkovicz ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, Brown RH Jr, Johnson H, Qureshi M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of topiramate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2003;61(4):456-64.
31. Miller RG, Moore DH 2nd, Gelinas DF, Dronsky V, Mendoza M, Barohn RJ, et al. Phase III randomized trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2001;56(7):843-8.
32. Beghi E, Chiò A, Inghilleri M, Mazzini L, Micheli A, Mora G, et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon beta-1a in ALS. Italian Amyotrophic Lateral Sclerosis Study Group. *Neurology*. 2000;54(2):469-74.
33. Beauverd M, Mitchell JD, Wokke JH, Borasio GD. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD002064.
34. Cudkovicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, Mitsumoto H, Mora JS, Ludolph A, et al. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(11):1059-67.
35. Morren JA, Galvez-Jimenez N. Current and prospective disease-modifying therapies for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(3):297-320.
36. Choudry RB, Galvez-Jimenez N, Cudkovicz ME. Disease modifying treatment of amyotrophic lateral sclerosis. [Internet]. UpToDate; 2015 [acesso em 31/08/2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/disease-modifying-treatment-of-amyotrophic-lateral-sclerosis>.
37. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(9):585-91.
38. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet*. 1996;347(9013):1425-31.
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guidance on the use of Riluzole (Rilutek) for the treatment of Motor Neurone Disease. [Internet]. NICE; 2001 [acesso em 29/09/2009]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta20>

40. Mitchell JD, O'brien MR, Joshi M. Audit of outcomes in motor neuron disease (MND) patients treated with riluzole. *Amyotroph Lateral Scler.* 2006;7(2):67-71.
41. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD001447.
42. Piepers S, van den Berg JP, Kalmijn S, van der Pol WL, Wokke JH, Lindeman E, et al. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: a review of the literature. *Amyotroph Lateral Scler.* 2006;7(4):195-200.
43. Eidenberger M, Nowotny S. Inspiratory muscle training in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A systematic review. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(3):349-61.
44. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008427.
45. Marchetti M, Priftis K. Brain-computer interfaces in amyotrophic lateral sclerosis: A metanalysis. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(6):1255-63.
46. Guo J, Zhou M, Yang M, Zhu C, He L. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9):CD008554.
47. Pastula DM, Moore DH, Bedlack RS. Creatine for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD005225.
48. Hutchison TA, Shaban DR, editors. DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village Colorado: 2000. v.105.
49. USP DI 2000 – Information for Health Care Professional. 20th ed. Englewood. Micromedex Inc., 2000. v.1.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**RILUZOL**

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento riluzol, indicado para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica.

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

Assim declaro que:

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

- leve melhora de sintomas da doença;
- aumento da sobrevida.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- os efeitos adversos incluem fraqueza, sono, náuseas, vômitos, diarreia, dor na barriga, formigamentos, alteração nas enzimas do fígado, dor de cabeça, aumento dos batimentos do coração, diminuição das células brancas (diminuição das defesas) e vermelhas (anemia) do sangue.
- contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao riluzol ou aos componentes da fórmula e aqueles com problemas no fígado.

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 assistido, inclusive se desistir de usar o medicamento.

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

Local:	Data: / /	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
<hr/> <u>Assinatura do paciente ou do responsável legal:</u>		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
<hr/> <u>Assinatura e carimbo do médico</u> Data: / /		

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Roberto Eduardo Schneiders (DAF)

COLABORADORES

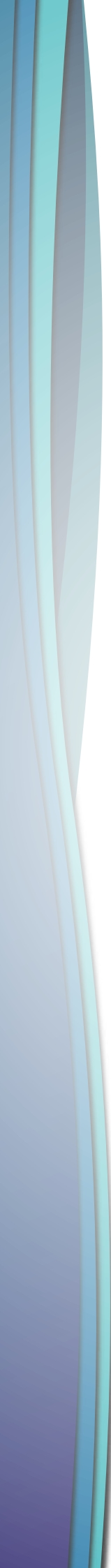
Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Ana Carolina de Freitas Lopes
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

Pedro Schestatsky
Márcia Fagundes Lorena Chaves
Maria Angélica Pires Ferreira
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral





Hiperprolactinemia

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1160, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2015

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hiperprolactinemia.

O Secretário de Atenção À Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a hiperprolactinemia no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolo clínico e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hiperprolactinemia.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da hiperprolactinemia, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da hiperprolactinemia.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 208/SAS/MS, de 23 de abril de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº77, de 26 de abril de 2010, seção 1, pág. 56.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

HIPERPROLACTINEMIA

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase e Cochrane.

Na base de dados MEDLINE/PubMed foi utilizada a estratégia “Hyperprolactinemia”[Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh] sem limite de data, restrita para estudos em humanos e estudos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico randomizado e meta-análise. Essa busca resultou em 64 artigos, tendo sido revisados e selecionados aqueles sobre o tratamento da hiperprolactinemia, com grupo controle e desfechos clínicos relevantes.

Na base de dados Embase, foi repetida a mesma busca, mas não foram identificados estudo relevantes que não houvessem sido encontrados na busca da base MEDLINE/PubMed.

Na Biblioteca Cochrane, não foram localizadas revisões sistemáticas relacionadas ao tema. Também foram consultados livros-texto de endocrinologia, artigos conhecidos pelo autor e o site Uptodate, versão 17.3, em <http://www.uptodateonline.com/online/index.do>.

Em 09/12/2014, foi realizada atualização da busca na literatura.

Na base MEDLINE/PubMed, foram realizadas duas buscas. A primeira busca utilizou a estratégia (“Hyperprolactinemia”[Mesh]) AND “Diagnosis”[Mesh] com os filtros ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise, revisão sistemática, humanos. Nessa busca, foram localizados 17 estudos e dois desses foram incluídos neste Protocolo. A segunda busca foi realizada com os termos (“Hyperprolactinemia”[Mesh]) AND “Therapeutics”[Mesh] e com os mesmos limites da busca anteriormente descrita. Nessa busca, foram localizados 16 estudos e nenhum foi incluído neste Protocolo (dois foram excluídos por já terem sido localizados na busca anterior).

Na base Embase, também foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia ‘hyperprolactinemia’/exp AND ‘therapy’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py. Nessa busca, foram identificados 124 estudos e nenhum foi incluído no Protocolo (um foi excluído porque já havia sido localizado em buscas anteriores). A segunda busca utilizou a estratégia ‘hyperprolactinemia’/exp AND ‘diagnosis’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py. Essa busca identificou 35 estudos e nenhum foi incluído na revisão do Protocolo.

Também foi realizada uma busca por revisões sistemáticas da Cochrane com o termo “hyperprolactinemia” no título, resumo ou palavras-chave, não havendo recuperação de nenhuma revisão completa.

Foi ainda consultada a base de dados UpToDate versão 22.10. Também foram incluídos outro artigo de conhecimento dos autores e uma edição de guidelines, considerados relevantes para atualização deste protocolo.

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, avaliando métodos de tratamento alternativos ou técnicas ou produtos não aprovados no Brasil e com graves problemas metodológicos ou resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em nova recomendação.

Ao todo, incluem-se 47 referências neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A prolactina é um hormônio produzido pelas células lactotróficas da hipófise anterior e tem como principal função a indução e a manutenção da lactação. É regulada pelo hipotálamo, que exerce influência inibitória por meio da liberação da dopamina, cuja ação se faz predominantemente nos receptores D2 dos lactotrofos.

A hiperprolactinemia, uma alteração frequente na prática médica, é responsável por amenorreia secundária em 20% a 25% dos casos(1). As causas dessa anormalidade podem ser classificadas em fisiológicas, farmacológicas e patológicas.

As causas fisiológicas mais importantes são gravidez e amamentação. A hiperprolactinemia pode ser causada por neurolépticos (fenotiazinas, butirofenonas, risperidona, sulpirida), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina), inibidores da monoaminoxidase, alguns anti-hipertensivos (verapamil, reserpina, metildopa), medicamentos de ação gastrointestinal (domperidona, metoclopramida) e, mais raramente, por inibidores seletivos da recaptção da serotonina e contraceptivos orais, entre outros(2,3). Entre as causas patológicas, prolactinomas e adenomas da hipófise que expressam e secretam prolactina em diversos graus são as mais importantes. Geralmente, classificam-se de acordo com o tamanho: microadenomas (com menos de 10 mm de diâmetro) ou macroadenomas (com 10 mm ou mais). Em mulheres, mais de 90% dos prolactinomas são tumores intrasselares pequenos, que raramente aumentam de tamanho; porém, em homens e crianças, são macroadenomas em sua grande maioria(3).

A hiperprolactinemia é encontrada em cerca de 40% dos pacientes com hipotireoidismo primário(4) e em 30% dos casos de síndrome dos ovários policísticos (SOP)(5). Pode também ser uma manifestação ocasional da Doença de Addison e um achado comum em pacientes com cirrose hepática ou insuficiência renal.

A denominação hiperprolactinemia idiopática tem sido reservada para os pacientes sem uma causa óbvia para o distúrbio hormonal. Na maioria das vezes, trata-se, provavelmente, de microadenomas hipofisários muito pequenos que não foram visualizados por ressonância magnética (RM)(6). Em pacientes assintomáticos, deve-se antes investigar macroprolactinemia.

As manifestações clínicas podem decorrer da ação direta da prolactina no tecido mamário, do hipogonadismo ou do efeito de massa nos casos de hiperprolactinemia tumorais(7). Na primeira, tem-se galactorreia, sinal clínico característico da hiperprolactinemia, exceto em casos de hipoestrogenismo associado. A hiperprolactinemia interrompe a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina, inibe a liberação dos hormônios luteinizante e foliculoestimulante e reduz diretamente a esteroidogênese gonadal. De maneira geral, essas alterações provocam amenorreia nas mulheres e, nos homens, impotência, disfunção erétil, infertilidade e diminuição da libido; em longo prazo, podem ocasionar diminuição da densidade mineral óssea em ambos os sexos. Na situação de efeito de massa, a compressão de outras células hipofisárias ou do tronco hipotalâmico-hipofisário por prolactinomas, principalmente em caso de tumores grandes, pode causar hipopituitarismo. Manifestações neurológicas e oftalmológicas são também comuns, representadas principalmente por cefaleia e alterações nos campos visuais.

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)

- E22.1 Hiperprolactinemia

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A hiperprolactinemia deve ser investigada em mulheres frente à ocorrência de distúrbios menstruais, particularmente oligomenorreia e amenorreia, galactorreia ou infertilidade e, em homens, em razão de sintomas de hipogonadismo, diminuição da libido, disfunção erétil e infertilidade. Essa hipótese diagnóstica deve também ser considerada em qualquer paciente com sinais e sintomas decorrentes de efeito de massa na região selar, como anormalidades de campos visuais e hipopituitarismo associado.

4.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante a avaliação de um paciente com sintomas ou sinais clínicos ou exames laboratoriais de hiperprolactinemia, é fundamental que causas fisiológicas e medicamentosas sejam afastadas por meio de cuidadosa história clínica, adequado exame físico e, quando necessário, teste de gravidez. A hiperprolactinemia laboratorial em pacientes assintomáticos deve levar à investigação de macroprolactinemia. Por outro lado, não é necessária a pesquisa rotineira da macroprolactina em pacientes com quadro clínico, laboratorial e radiológico compatível com hiperprolactinemia de causa tumoral(8). Além disso, deve-se dosar o hormônio estimulador da tireoide (TSH) e proceder a exames bioquímicos de função renal e hepática, para que sejam afastados, respectivamente, hipotireoidismo primário, insuficiência renal e insuficiência hepática(3,6). Em pacientes com macroadenomas hipofisários associados com hiperprolactinemia, o diagnóstico diferencial se impõe entre macroprolactinoma e pseudoprolactinomas (lesões selares ou perisselares que provocam aumento da prolactina sérica por compressão da haste hipofisária, e não por produção aumentada de prolactina).

4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Por muitos anos, a prolactina foi mensurada por radioimunoensaio, mas esse método tem sido substituído pelos ensaios de quimioluminescência e imunorradiométricos. Para os exames mais comumente utilizados, os níveis séricos normais de prolactina geralmente são inferiores a 20 ng/mL em homens e a 25 ng/mL em mulheres(3,6). Outros exames podem padronizar valores diferentes como normais, razão pela qual o resultado deve ser interpretado de acordo com o método de dosagem utilizado.

Geralmente, os níveis da hiperprolactinemia têm relação com sua etiologia: níveis até 100 ng/mL estão mais associados a medicamentos psicoativos, estrógenos, causa idiopática e microprolactinomas; níveis acima de 200 ng/L estão associados aos prolactinomas, sendo que os macroprolactinomas, na maioria das vezes, apresentam valores acima de 250 ng/mL(3).

Para a determinação inicial de hiperprolactinemia, o ideal é que a coleta de sangue seja realizada pelo menos 1 hora após a alimentação e o despertar, e devendo-se também evitar o estresse excessivo da punção venosa(3,6). Na maioria das vezes, uma única medida sérica da prolactina é adequada para fazer o diagnóstico de hiperprolactinemia em associação com dados clínicos e radiográficos. Porém, um resultado pouco elevado (20-60 ng/mL) deve ser confirmado, especialmente quando não há correlação clínica com a hiperprolactinemia laboratorial.

4.4 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Uma vez confirmada a hiperprolactinemia e afastadas as causas secundárias anteriormente citadas, o paciente deve então ser submetido à RM de hipófise para a pesquisa do prolactinoma. A tomografia computadorizada (TC) é menos efetiva do que a RM para a identificação de tumores, principalmente dos microprolactinomas, mas pode ser útil na impossibilidade ou contra-indicação da realização de RM, particularmente na suspeita de macroprolactinoma(3). Por outro lado, a RM de hipófise normal não exclui a presença de um microprolactinoma, pois muitas dessas lesões, por suas reduzidas dimensões, são imperceptíveis ao exame.

Existem duas armadilhas na investigação da hiperprolactinemia: a presença da macroprolactina e o chamado “efeito gancho”(9). A primeira resulta de uma ligação anômala da prolactina a imunoglobulinas circulantes, formando um complexo de alto peso molecular. Tal ligação reduz a atividade biológica da prolactina, significando que os indivíduos com macroprolactinemia têm elevadas concentrações da prolactina no soro, mas geralmente são assintomáticos(10). Por isso, o diagnóstico deve ser considerado principalmente nos indivíduos com queixas não relacionadas à hiperprolactinemia detectada por acaso em exame laboratorial. A pesquisa da macroprolactinemia é realizada pelo teste de precipitação, que se baseia na insolubilidade das imunoglobulinas após exposição a concentrações definidas de polietilenoglicol (PEG). Após o procedimento, recuperações menores que 30% da prolactina estabelecem o diagnóstico de macroprolactinemia, enquanto recuperações maiores que 65% o afastam. Valores intermediários de recuperação (entre 30% e 65%) não permitem um diagnóstico preciso e, nesses casos, é necessário solicitar cromatografia líquida em coluna de filtração por gel para a definição do problema(11,12). O “efeito gancho” caracteriza-se pela leitura de valores falsamente baixos de prolactina em casos de macroprolactinomas que secretam grandes quantidades de hormônio. Deve ser suspeitado em indivíduos com macroadenomas hipofisários e valores não muito elevados de prolactina (até 200 ng/mL). Para excluí-lo, deve-se solicitar dosagem da prolactina diluída(9). O diagnóstico diferencial se faz com os chamados “pseudoprolactinomas” – lesões selares e perisselares que provocam hiperprolactinemia por compressão da haste hipofisária, e não por produção excessiva de prolactina pela lesão. Nestes últimos, a prolactina diluída não mostrará valores elevados, enquanto que, nos macroprolactinomas com “efeito gancho”, a diluição da amostra indicará valores extremamente altos de prolactina sérica.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem dois critérios abaixo, sendo o primeiro critério obrigatório:

- níveis de prolactina maior que o limite superior da normalidade de acordo com o método de dosagem utilizado; e
- TC ou RM de hipófise demonstrando macroprolactinoma;
- RM de hipófise demonstrando microprolactinoma associado à clínica de hiperprolactinemia ou hipogonadismo; ou
- RM de hipófise normal, mas associado à clínica de hiperprolactinemia ou hipogonadismo.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem qualquer um dos seguintes critérios:

- hipotireoidismo primário como causa da hiperprolactinemia;
- hiperprolactinemia secundária a medicamento;
- gravidez como causa da hiperprolactinemia;
- insuficiência renal e hepática;
- hipersensibilidade aos medicamentos preconizados;
- hiperprolactinemia por compressão da haste hipofisária (pseudoprolactinomas).

7 CASOS ESPECIAIS

Para os pacientes com hiperprolactinemia induzida por medicamento, o tratamento primário consiste em suspendê-lo ou substituí-lo por outro fármaco alternativo. Quando se tratar de neurolépticos, deve-se discutir com o psiquiatra a possibilidade da troca por um antipsicótico que não cause essa alteração hormonal, ou o faça com menor intensidade(2). O mesmo se aplica para pacientes em uso de antidepressivos. O tratamento com agonista dopaminérgico não é, a princípio, recomendado, e seu uso deve se limitar a casos bem específicos, quando não há alternativas terapêuticas, sempre de comum acordo e acompanhamento com o psiquiatra. Para pacientes sintomáticos, em que o medicamento não pode ser suspenso, uma alternativa a ser considerada é a reposição de estrógeno/testosterona ou, ainda, o uso do bifosfonato se houver osteoporose, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose(2,3).

8 TRATAMENTO

O objetivo primário do tratamento de pacientes com microprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática é restaurar a função gonadal e sexual por meio da normalização da prolactina. Mas, no caso dos macroprolactinomas, além do controle hormonal, a redução e o controle tumoral são fundamentais. Sendo assim, todos os pacientes com macroadenoma necessitarão de tratamento. Nos demais casos, terão indicação apenas os indivíduos com sintomatologia decorrente da hiperprolactinemia, tais como infertilidade, galactorreia relevante, alterações no desenvolvimento puberal ou hipogonadismo de longa data. Ocasionalmente, mulheres com hiperprolactinemia leve, ciclos menstruais regulares e desejo de engravidar necessitarão também do tratamento(3).

A não introdução do agonista dopaminérgico pode ser uma opção para os pacientes assintomáticos com microprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática, ou ainda para mulheres com menstruação regular, com galactorreia leve e prole constituída, bem como para mulheres após a menopausa e apenas com galactorreia leve. No entanto, tais pacientes devem ser acompanhados com mensurações frequentes de prolactina, a fim de se detectar precocemente o aumento de algum tumor pré-existente(3). Inexiste uma periodicidade estabelecida para realização das mensurações, sendo que a necessidade acaba sendo individualizada para cada caso. Na prática, são realizadas aferições a cada 6 meses nos primeiros 2 anos de seguimento e, depois, aferições anuais.

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

CIRURGIA E RADIOTERAPIA

Embora, em alguns centros com neurocirurgiões experientes, a taxa de cura cirúrgica dos microprolactinomas e macroadenomas pequenos situe-se em torno de 75%, o agonista dopaminérgico é o tratamento de escolha. Nos macroprolactinomas maiores e mais invasivos, o tratamento medicamentoso deve ser sempre a primeira opção, uma vez que a cirurgia não é isenta de complicações e as taxas de cura são muito baixas.

Até 10% dos pacientes com macroprolactinoma podem requerer cirurgia, caso não ocorra resposta aos agonistas dopaminérgicos ou, ainda, se o déficit visual não melhorar com o tratamento medicamentoso. Nesses casos, a retirada parcial da massa tumoral pode também proporcionar melhor resposta ao tratamento com agonista dopaminérgico. Outras possíveis indicações para o tratamento cirúrgico incluem macroprolactinomas císticos que causem sintomas neurológicos, apoplexia com déficit neurológico e intolerância aos agonistas dopaminérgicos(3).

A radioterapia externa raramente é indicada em caso de prolactinoma, principalmente por sua baixa eficácia e por seus efeitos adversos relevantes, como hipopituitarismo, danos ao nervo óptico, disfunção neurológica e risco aumentado de acidente vascular cerebral e neoplasias secundárias. Ela é reservada apenas as pacientes com tumores agressivos ou prolactinomas malignos, não responsivos aos agonistas dopaminérgicos e à cirurgia.

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Os agonistas dopaminérgicos constituem a primeira opção de tratamento. Esses fármacos normalizam os níveis de prolactina, restauram a função gonadal e reduzem significativamente o volume tumoral dos prolactinomas na maioria dos pacientes(3). Todos os agonistas dopaminérgicos são eficazes, mas a cabergolina e a bromocriptina são os mais usados.

A bromocriptina tem sido utilizada há mais de 25 anos no tratamento da hiperprolactinemia, apresentando taxas de 48%-72% de normalização da prolactina(13-18) e taxas de aproximadamente 70% na redução dos macroprolactinomas(19-21). Devido à sua meia-vida curta, é administrada 2-3 vezes por dia, com doses que variam de 2,5-15 mg, na maioria das vezes não se ultrapassando 7,5 mg/dia, sendo que se inicia com 1,25 mg na primeira semana para minimizar os efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns que acometem de 20%-78% dos usuários são náusea, vômitos, cefaleia, tontura e hipotensão postural(14,16,18,22).

A cabergolina, um agonista específico do receptor D2 da dopamina, possui uma meia-vida longa e, em geral, é administrada semanalmente, na dose de 1-2 mg, mas, em algumas situações, doses acima de 3 mg/semana são necessárias (sendo que se inicia com 0,25 mg na primeira semana para minimizar os efeitos adversos). As taxas de normalização de prolactina e de redução tumoral são de 76,5% a 93% e de 67% a 92%, respectivamente(13,14,16,18,21-23), e os efeitos colaterais, embora similares, são muito menos frequentes que os observados com a bromocriptina. Por essa melhor tolerância, a cabergolina sempre foi considerada superior à bromocriptina no tratamento da hiperprolactinemia(24,25), sendo o medicamento de primeira escolha para a maioria dos pacientes. Uma revisão sistemática, que incluiu apenas estudos randomizados, comparou a cabergolina à bromocriptina no tratamento da hiperprolactinemia. A conclusão foi que a cabergolina é mais efetiva que a bromocriptina na normalização da prolactina, na regularização da amenorreia/oligomenorreia e na restauração da fertilidade(26). Em relação à redução tumoral, não existem estudos randomizados que tenham avaliado esse desfecho. Porém, alguns estudos não randomizados demonstraram redução de 50% do tumor em 2/3 dos pacientes em uso de bromocriptina contra 90% dos pacientes em uso de cabergolina (8).

Sendo assim, a cabergolina deve ser o tratamento inicial tanto para a causa idiopática como para a tumoral (microprolactinoma e macroprolactinoma), ficando a bromocriptina reservada para mulheres hiperprolactinêmicas com infertilidade e desejo de engravidar, pela maior segurança e experiência com o uso do medicamento em gestantes(26).

8.3. FÁRMACOS

- Bromocriptina: comprimidos de 2,5 mg.
- Cabergolina: comprimidos de 0,5 mg.

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Devido aos efeitos adversos já mencionados desses fármacos(24,25,27), é recomendado uma introdução com doses baixas e aumento gradativo das mesmas:

- Bromocriptina: recomenda-se iniciar com 1,25 mg, por via oral, depois do jantar ou a hora de dormir durante uma semana; então aumentar para 1,25 mg duas vezes por dia (depois do café da manhã e depois do jantar ou a hora de dormir); e incrementos de dose de 2,5 mg podem ser realizados a cada 3 a 7 dias até chegar à dose desejada, que varia de 5 a 15 mg (na maioria das vezes não se ultrapassam 7,5 mg/dia).
- Cabergolina: recomenda-se iniciar com 0,25 mg, por via oral, duas vezes por semana ou 0,5 mg uma vez por semana; e incrementos de 0,25 mg a 1,0 mg duas vezes por semana podem ser realizados, com intervalo de incremento de no mínimo 4 semanas conforme necessidade. Em geral, a dose administrada semanalmente varia de 1-2 mg, mas em algumas situações doses acima de 3 mg/semana são necessárias, podendo chegar até no máximo de 4,5 mg/semana.

8.5 TEMPO DE TRATAMENTO

Uma vez suspenso o agonista dopaminérgico, a hiperprolactinemia pode recidivar, mas geralmente sem novo crescimento tumoral. Por isso, o tempo mínimo de tratamento com agonista dopaminérgico recomendado é de pelo menos dois anos, o que representa um intervalo aceitável para manter o medicamento uma vez tendo sido regularizado o quadro clínico do paciente(8).

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução ou normalização dos níveis séricos da prolactina;
- redução do tumor da hipófise (adenoma), com alívio dos sintomas associados, tais como distúrbios visuais e alterações nos nervos cranianos;
- regularização dos ciclos menstruais;
- melhora do desejo sexual;
- correção da infertilidade;
- reversão ou estabilização da perda de massa óssea.

9 MONITORIZAÇÃO

9.1 HIPERPROLACTINEMIA IDIOPÁTICA OU MICROPROLACTINOMA

O objetivo principal do tratamento de pacientes com hiperprolactinemia idiopática ou microprolactinoma é restaurar a função gonadal e a fertilidade. Em 90%-95% dos casos de microprolactinoma, não há progressão no tamanho do tumor, de maneira que a redução desses tumores não é uma meta do tratamento, embora isso possa ocorrer na maioria dos casos.

Uma vez normalizados seus níveis séricos, a prolactina pode ser mensurada anualmente. Caso os níveis não se normalizem, deve-se aumentar a dose do agonista dopaminérgico prescrito e, na ausência de resposta, substituí-la por outro agonista dopaminérgico. É importante ressaltar que o agonista dopaminérgico pode restaurar a função gonadal na vigência de níveis ainda altos de prolactina; nesses casos, a resposta clínica deve ser superior aos níveis de prolactina para seguimento e ajuste da dose do medicamento(3).

Ainda não há sinais preditivos para avaliar se a suspensão do agonista dopaminérgico nesses pacientes será segura. Contudo, alguns estudos têm indicado que a retirada dos fármacos pode ser segura em pacientes com longo tempo de normalização de prolactina e sem evidência de tumor por RM(28-30). Em uma recente meta-análise, foi avaliada a taxa de pacientes que permaneciam com níveis normais de prolactina após a retirada do tratamento. Essa análise, que incluiu 19 estudos e 743 pacientes, demonstrou que cerca de 21% dos pacientes permaneciam com os níveis de prolactina controlados após a retirada do tratamento. Essa taxa foi maior nos pacientes com hiperprolactinemia idiopática, nos pacientes que utilizaram cabergolina e naqueles em que a duração do tratamento foi de no mínimo 2 anos(31). Entretanto, esses pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente para avaliação de recidiva da doença. Recomenda-se a dosagem da prolactina a cada 3 meses no primeiro ano de suspensão do agonista e, então, anualmente(8).

9.2 MACROPROLACTINOMA

No grupo de pacientes com macroprolactinoma o tratamento visa, além da normalização dos níveis de prolactina, à redução tumoral. Deve ser iniciado com baixas doses do agonista dopaminérgico e previsão de aumento gradativo. A redução tumoral pode ser vista em 1-2 semanas, mas, em alguns pacientes, a resposta pode ser mais tardia. Tem sido observado também que, junto com a redução tumoral, há melhora do déficit visual, recuperação do hipopituitarismo e restauração do ciclo ovulatório em 90% das mulheres na pré-menopausa(32). Recomenda-se, então, monitorar a prolactina e repetir a RM de hipófise 2-3 meses depois de introduzido o medicamento, e repeti-la periodicamente de acordo com a evolução do paciente. Tendo sido normalizados os níveis da prolactina por pelo menos 2 anos e o tumor reduzido em mais de 50% do tamanho inicial, a dose do agonista dopaminérgico pode ser diminuída gradativamente até a menor dose respectiva, pois, nesse estágio, baixas doses são capazes de manter estáveis os níveis de prolactina e o tamanho tumoral(3). Se o paciente apresentar níveis normais após 3 anos de uso do agonista dopaminérgico, associado a marcante redução tumoral, pode-se tentar a suspensão do fármaco. No entanto, pela possibilidade de recorrência da hiperprolactinemia e do crescimento da lesão, é mandatório o acompanhamento periódico desses pacientes. Recomenda-se a dosagem da prolactina a cada 3 meses no primeiro ano de suspensão do agonista e, então, anualmente(8). A RM de hipófise deve ser repetida se os níveis de prolactina voltarem a ficar acima do limite superior da normalidade.

9.3 USO DOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NA GESTAÇÃO

Há uma ampla experiência com mulheres que ficaram grávidas em vigência do uso de bromocriptina e que a mantiveram durante a gestação. A incidência de abortos, malformações congênitas e gravidez ectópica nesse grupo de pacientes não é maior que aquela da população geral(33,34).

Resultados similares também têm sido reportados nas pacientes que fizeram uso de cabergolina antes e durante a gestação(35-39). Estudos mais recentes têm confirmado que o emprego desse fármaco durante e após a gestação não aumentou a incidência de abortos e malformações congênitas, sugerindo que seu uso também é seguro durante esse período(40-42). Mas, como a segurança da bromocriptina já foi observada em mais de 6.000 mulheres que engravidaram e como com a cabergolina essa experiência é menor, tem-se preconizado o uso da primeira nas pacientes hiperprolactinêmicas que desejam engravidar.

A recomendação é que todas as grávidas, independentemente do agonista dopaminérgico, sejam expostas ao menor tempo de uso, principalmente no primeiro trimestre da gestação. Para as mulheres com microprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática, há uma concordância geral de que qualquer dos fármacos seja suspenso quando confirmada a gravidez. Quanto aos macroprolactinomas, ainda não existe um consenso sobre a melhor maneira de acompanhá-los durante a gestação. Alguns recomendam manter o tratamento nos tumores com maior chance de crescimento; outros orientam suspender o medicamento e monitorar cuidadosamente a paciente. O preconizado para tais casos é que a conduta deve ser individualizada e com avaliação frequente no que se refere aos sinais e sintomas de expansão tumoral, tais como cefaleia ou defeito de campo visual.

9.4 CABERGOLINA E VALVOPATIA CARDÍACA

O uso de altas doses de cabergolina (acima de 3 mg/dia ou acima de 20 mg/semana), particularmente doses cumulativas superiores a 4.000 mg, foi associado com valvopatias cardíacas em pacientes com doença de Parkinson(43,44). As doses usadas nos pacientes com hiperprolactinemia são muito inferiores a essa, geralmente não ultrapassando 3,5 mg por semana. Uma pesquisa associou o uso prolongado de diversos agonistas dopaminérgicos para tratamento de prolactinoma com o aumento da prevalência de calcificação valvar aórtica e regurgitação tricúspide leve, mas sem doença clínica(45). Em outro estudo observacional, também envolvendo pacientes com prolactinoma, não se evidenciou associação da cabergolina com estreitamento ou regurgitação valvar(46). Mais recentemente, um terceiro estudo demonstrou não haver associação entre o uso desses medicamentos e valvopatias em uma coorte de 747 pacientes(47). De qualquer forma, recomenda-se que os pacientes sejam observados quanto a manifestações de doenças cardíacas valvares, principalmente os pacientes com doses altas de cabergolina (acima de 3 mg/semana), podendo-se, nesses casos, realizar um ecocardiograma transtorácico antes de iniciar o tratamento e durante o seguimento, a critério médico.

10 REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatório informar 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 (CEAF).

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brue T, Delemer B, French Society of Endocrinology (SFE) work group on the consensus on hyperprolactinemia. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus - French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;68(1):58-64.
2. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1050-7.
3. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265-73.
4. Notsu K, Ito Y, Furuya H, Ohguni S, Kato Y. Incidence of hyperprolactinemia in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*. 1997;44(1):89-94.
5. Abram F, Linke F, Kalfon A, Tchovelidze C, Chelbi N, Arvis G. [Erectile dysfunction secondary to hyperprolactinemia. Apropos of 13 cases]. *Prog Urol*. 1998;8(4):537-41.
6. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary*. 2008;11(2):141-6.
7. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*. 2003;169(6):575-81.
8. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88.
9. Vilar L, Naves LA, Gadelha M. Pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003; 47(4):347-57.
10. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):1048-55.
11. Vieira JG, Tachibana TT, Obara LH, Maciel RM. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem*. 1998;44(8 Pt 1):1758-9.
12. de Soárez PC, Souza SC, Vieira JG, Ferraz MB. The effect of identifying macroprolactinemia on health-care utilization and costs in patients with elevated serum prolactin levels. *Value Health*. 2009;12(6):930-4.
13. Sabuncu T, Arıkan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med*. 2001;40(9):857-61.
14. Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bosc M, Leclere J. [Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study]. *Presse Med*. 1995;24(16):753-7.
15. Berinder K, Stackenäs I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting AL. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):450-5.

16. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(5):436-44.
17. Touraine P, Plu-Bureau G, Beji C, Mauvais-Jarvis P, Kuttenn F. Long-term follow-up of 246 hyperprolactinemic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(2):162-8.
18. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(14):904-9.
19. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(4):698-705.
20. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, De Leo M, Mentone A, Lombardi G. Drug insight: Cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(4):200-10.
21. Colao A, Pivonello R, Di Somma C, Savastano S, Grasso LF, Lombardi G. Medical therapy of pituitary adenomas: effects on tumor shrinkage. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(2):111-23.
22. Bolko P, Jaskuła M, Waśko R, Wołuń M, Sowiński J. The assessment of cabergoline efficacy and tolerability in patients with pituitary prolactinoma type. *Pol Arch Med Wewn*. 2003;109(5):489-95.
23. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5256-61.
24. Al-Husaynei AJ, Mahmood IS, Al-Jubori ZS. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Middle East Fertil Soc J*. 2008;13(1):13-6.
25. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(3):286-93.
26. dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, Nogueira CR. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary*. 2011;14(3):259-65.
27. Serri O. Progress in the management of hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 1994;331(14):942-4.
28. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2023-33.
29. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3578-82.
30. Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P, Patrick D, Watson M, Cook DB. Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas. Studies with high-definition computerised tomography. *Lancet*. 1984;2(8396):187-92.
31. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):43-51.

32. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(1):77-84.
33. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(8):935-8.
34. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr.* 1987;65(17):823-7.
35. Ciccarelli E, Grottoli S, Razzore P, Gaia D, Bertagna A, Cirillo S, et al. Long-term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivate, in idiopathic or tumorous hyperprolactinaemia and outcome of drug-induced pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 1997;20(9):547-51.
36. Jones J, Bashir T, Olney J, Wheatley T. Cabergoline treatment for a large macroprolactinoma throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 1997;17(4):375-6.
37. Liu C, Tyrrell JB. Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary.* 2001;4(3):179-85.
38. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol.* 2002;16(6):791-3.
39. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol.* 1996;10(4):333-7.
40. Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(1):66-71.
41. Banerjee A, Wynne K, Tan T, Hatfield EC, Martin NM, Williamson C, et al. High dose cabergoline therapy for a resistant macroprolactinoma during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):812-3.
42. Laloi-Michelin M, Ciraru-Vigneron N, Meas T. Cabergoline treatment of pregnant women with macroprolactinomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99(1):61-2.
43. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007;356(1):29-38.
44. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2007;356(1):39-46.
45. Kars M, Pereira AM, Bax JJ, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(4):363-7.
46. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(1):104-8.
47. Drake WM, Stiles CE, Howlett TA, Toogood AA, Bevan JS, Steeds RP, et al. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):90-6.

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO BROMOCRIPTINA E CABERGOLINA

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

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

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

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

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) que, caso os meus sintomas sejam decorrentes da hiperprolactinemia, esses medicamentos podem trazer os seguintes benefícios:

- Redução ou normalização dos níveis da prolactina;
- redução do tumor da hipófise (adenoma), com alívio dos sintomas associados, tais como: distúrbios visuais e alterações nos nervos cranianos;
- regularização dos ciclos menstruais;
- melhora do desejo sexual;
- correção da infertilidade;
- reversão ou estabilização da perda de massa óssea.

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

- Esses medicamentos foram classificados na gestação como fator de risco B, ou seja, estudos em animais não mostraram anormalidades nos seus descendentes. São necessários mais estudos sobre esses medicamentos em seres humanos, porém o risco de qualquer alteração para o bebê é muito improvável.
- A bromocriptina pode causar náusea, vômitos, dor de cabeça, tontura, cansaço, alterações digestivas, secura da boca, perda de apetite e congestão nasal, hipotensão ortostática, alterações dos batimentos cardíacos, inchaço de pés, perda de cabelo, psicose, alucinação, insônia, pesadelos, aumento dos movimentos do corpo, fibrose pleuro-pulmonar e peritoneal, pressão alta (raro).
- A cabergolina pode causar dores de cabeça, tonturas, náusea, fraqueza, cansaço, hipotensão ortostática, desmaios, sintomas gripais, mal-estar, inchaço nos olhos e pernas, calorões, pressão baixa, palpitação, vertigem, depressão, sonolência, ansiedade, insônia, dificuldade de concentração, nervosismo, espinhas, coceiras, dor no peito, distúrbios na menstruação, prisão de ventre, dores abdominais, azia, dor de estômago, vômitos, boca seca, diarreia, gases, irritação na garganta, dor de dente, perda de apetite, dores no corpo, alteração da visão.

- Esses medicamentos interferem na lactação, portanto o uso dos mesmos durante a lactação deverá ser feito de acordo com avaliação do risco-benefício.
- A suspensão do tratamento deve ter autorização médica e poderá ocasionar recrescimento do tumor (adenoma), recidiva da hiperprolactinemia e dos sintomas iniciais.
- Esses medicamentos são contraindicados em caso de hipersensibilidade aos mesmos, e os riscos dos eventos adversos aumenta com a sua superdosagem.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, mas me comprometo a avisar o médico responsável caso isso venha a ocorrer, sendo que esse fato não implicará em qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

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

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() bromocriptina

() cabergolina

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

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

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Luciana Costa Xavier (DAF)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Ricardo de March Ronsoni (DAF)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Edison Vieira de Melo Junior
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

Vania dos Santos Nunes
César Luiz Boguszewski
Celia Regina Nogueira
Rafael Selbach Scheffel
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



Hipoparatiroidismo

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 450, DE 29 DE ABRIL DE 2016

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso de suas atribuições;

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipoparatiroidismo.

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o hipoparatiroidismo no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hipoparatiroidismo.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral do hipoparatiroidismo, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do hipoparatiroidismo.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 14/SAS/MS, de 15 de janeiro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 11, de 18 de janeiro de 2010, seção 1, páginas 105-107.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A busca realizada na base de dados MEDLINE/PubMed utilizando os termos “Hypoparathyroidism”(Mesh) e “Diagnosis”(Mesh) e “Therapeutics”(Mesh) e restringindo a pesquisa para artigos em humanos, resultou em 120 artigos. Da pesquisa na mesma base de dados utilizando a estratégia de busca “Hypoparathyroidism”(Mesh) e restringindo a busca para meta-análises e ensaios clínicos randomizados, resultaram outros 15. Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de interesse para a elaboração deste Protocolo foram incluídos no texto. A busca foi feita na data de 23/09/2009, sem limite de data estabelecido.

Em 05/12/2014, foi realizada atualização da busca na literatura com os critérios de inclusão originalmente empregados.

Na base MEDLINE/PubMed, foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia Hypoparathyroidism"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) com os filtros ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise, revisão sistemática, humanos. Nessa busca foram localizados 24 estudos; desses, quatro foram incluídos neste PCDT. A segunda busca foi realizada com os termos (“Hypoparathyroidism”[Mesh]) AND “Therapeutics”[Mesh] e com os mesmos limites da busca anteriormente descrita. Nessa busca foram localizados 38 estudos, e um foi incluído neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Na base Embase também foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia ‘hypoparathyroidism’/exp AND ‘diagnosis’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py. Nesta busca foram identificados 17 estudos, e nenhum foi incluído no PCDT. A segunda busca utilizou a estratégia ‘hypoparathyroidism’/exp AND ‘therapy’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py. Essa busca identificou 43 estudos; dos quais dois foram incluídos na revisão deste PCDT.

Também foi realizada uma busca por revisões sistemáticas da Cochrane com o termo “Hypoparathyroidism” no título, resumo ou palavras chaves, não havendo recuperação de nenhuma revisão completa.

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, avaliando métodos de tratamento alternativos ou técnicas ou produtos não aprovados no Brasil, com graves problemas metodológicos ou resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em nova recomendação. Foi ainda consultada a base de dados UpToDate versão 19.3, estudos com delineamentos observacionais e revisões narrativas sobre o tema.

2 INTRODUÇÃO

Em seres humanos, o metabolismo do cálcio é controlado pelas ações diretas e indiretas do hormônio da paratireoide (PTH) e da vitamina D sobre rins, trato digestivo e ossos (1). O PTH, uma molécula composta de 84 aminoácidos secretada pelas glândulas paratireoides, é o principal hormônio no controle dos níveis circulantes de cálcio (1, 2).

O hipoparatiroidismo, caracterizado pela diminuição da liberação de PTH pelas paratireoides, manifesta-se por meio dos sinais e sintomas da hipocalcemia (1, 2). A causa mais frequente de hipoparatiroidismo é o trauma cirúrgico em cirurgia de tireoide, paratireoide e neoplasias de cabeça e pescoço, podendo ser, nesses casos, transitório ou definitivo (1). No período pós-operatório de cirurgias de tireoide, o hipoparatiroidismo transitório é cerca de 20 vezes mais frequente que o definitivo (3). Doenças autoimunes das paratireoides são a segunda causa mais frequente de hipoparatiroidismo, incluindo-se entre elas a síndrome poliglandular autoimune tipo I, que se caracteriza pela associação de insuficiência adrenal e candidíase mucocutânea crônica ao hipoparatiroidismo (4, 5). Outras causas menos frequentes são doenças genéticas (6), doenças infiltrativas (1), doenças de depósito (7-9), lesão por irradiação (1), além de causas idiopáticas (10). O hipoparatiroidismo ainda pode ser decorrente de hipomagnesemia (11) ou hipermagnesemia (12), sendo nesses casos chamado de hipoparatiroidismo funcional, pois é reversível com a correção dos distúrbios do magnésio (1).

Já o pseudohipoparatiroidismo, ou resistência tecidual à ação do PTH, é uma doença hereditária rara, caracterizada por hipocalcemia e níveis normais ou altos de hormônio da paratireoide (1, 2). Não existem dados epidemiológicos brasileiros de incidência ou prevalência dessa doença.

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)

- E20.0 - Hipoparatiroidismo idiopático
- E20.1 - Pseudohipoparatiroidismo
- E20.8 - Outro hipoparatiroidismo
- E89.2 - Hipoparatiroidismo pós-procedimento

4 DIAGNÓSTICO

4.1 CLÍNICO

As manifestações clínicas são decorrentes da hipocalcemia. A presença de aumento da excitabilidade neuromuscular pode ser avaliada no exame clínico pela presença dos sinais de Trousseau e Chvostek (1, 13).

O sinal de Trousseau consiste no espasmo carpal, isto é, na flexão do pulso e articulações metacarpofalangeanas, extensão das articulações interfalangeanas distais e proximais, e adução do polegar e dedos em resposta à compressão do braço por meio de esfigmomanômetro insuflado 20 mmHg acima da pressão sistólica durante 3 minutos. O sinal de Chvostek é menos específico de hipocalcemia, pois pode ocorrer em 15% das pessoas normocalcêmicas e consiste no desencadeamento de espasmos dos músculos faciais em resposta à percussão do nervo facial na região zigomática (1).

A história de cirurgia cervical ou presença de cicatriz de tireidectomia no pescoço são indicativas de hipoparatireoidismo pós-cirúrgico (1). Já a presença de insuficiência adrenal ou de candidíase mucocutânea crônica sugere o diagnóstico de síndrome poliglandular autoimune tipo I (1, 4, 5, 14).

As manifestações clínicas da hipocalcemia aguda incluem espasmos musculares, tetania, parestesias e convulsões (1). O eletrocardiograma pode mostrar alterações da repolarização ventricular e aumento do intervalo QT. O hipoparatireoidismo crônico pode determinar catarata, calcificação em núcleos da base no sistema nervoso central, com consequentes sintomas extrapiramidais e retardo mental (1).

4.2 LABORATORIAL (1, 2, 13)

A avaliação inicial deve ser feita com dosagem de cálcio total ou iônico. Para correta interpretação do cálcio total, seu valor deve ser corrigido para a albumina no soro: para cada 1 g/dL de albumina abaixo de 4 g/dL, deve-se adicionar 0,8 mg/dL à medida do cálcio total.

Após identificação de hipocalcemia, dosagens de PTH, fósforo e magnésio no soro e calciúria em 24 horas devem ser solicitadas (4). Os achados laboratoriais típicos no paciente com hipoparatireoidismo são PTH baixo ou indetectável (menor de 15 pg/mL), cálcio total corrigido para albumina baixo (menor de 8 mg/dL) ou cálcio iônico menor que 4 mg/dL, e fósforo aumentado (maior de 5,0 mg/dL). Hipomagnesemia (11) ou hipermagnesemia (12) podem induzir hipoparatireoidismo funcional, caracterizado por diminuição da secreção e por resistência tecidual à ação do PTH, que se resolve com a correção dos níveis de magnésio.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico laboratorial de hipoparatireoidismo, definido como cálcio total corrigido para albuminemia menor que 8 mg/dL ou cálcio iônico menor que 4 mg/dL associado a PTH sérico menor que 30 pg/mL (15).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo:

- Pacientes com hipoparatireoidismo transitório ou funcional que tenham a função das paratireoides normalizada;
- Pacientes com hipo ou hipermagnesemia;
- Pacientes com hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos preconizados neste Protocolo.

7 CASOS ESPECIAIS

Pacientes com resistência tecidual à ação do PTH, condição chamada de pseudohipoparatireoidismo, devem ser incluídos neste Protocolo, e a eles se aplicam os mesmos princípios do tratamento do hipoparatireoidismo (3). Como critério diagnóstico de pseudohipoparatireoidismo, é necessário apresentar as seguintes condições:

- Dosagem sérica de cálcio total corrigido para albumina menor que 8 mg/dL ou cálcio iônico menor que 4 mg/dL,
- Fósforo maior que 5 mg/dL,
- Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) maior que 60 mL/min/1,73m² e
- PTH normal ou aumentado.

O tratamento de mulheres com hipoparatiroidismo durante a gestação e período puerperal requer cuidados especiais. O principal risco para o feto de gestantes com hipoparatiroidismo ou pseudohipoparatiroidismo é o desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário e desmineralização óssea (16). A vitamina D sintética 1-alfa-hidroxilada com maior experiência de uso durante a gestação é o calcitriol. Ao longo da gestação, há necessidade de aumento da dose do calcitriol para a manutenção dos níveis de cálcio no limite inferior da normalidade (16). Após o parto, as necessidades de calcitriol retornam para o patamar pré-gestacional.

8 TRATAMENTO

O tratamento padrão do hipoparatiroidismo é feito com a associação de calcitriol/alfacalcidol e carbonato de cálcio, tendo por objetivo evitar complicações agudas e crônicas da hipocalcemia. O hipoparatiroidismo associado à hipocalcemia grave, que se manifesta com tetania, convulsões ou prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, deve ser tratado emergencialmente, a nível hospitalar, com administração intravenosa de gliconato ou cloreto de cálcio. O tratamento de manutenção consiste na correção da calcemia pela administração de cálcio e vitamina D sintética 1-alfa-hidroxilada por via oral (1, 2).

A administração de formas ativas da vitamina D se faz necessária uma vez que o PTH, principal estímulo para conversão renal de 25-hidroxivitamina D em 1,25-dihidroxivitamina D, está ausente. A vitamina D ativa tem papel importante na absorção gastrointestinal de cálcio. Logo que foram sintetizados, os metabólitos 1-alfa-hidroxilados da vitamina D3 passaram a ser utilizados no tratamento do hipoparatiroidismo, sendo as evidências de benefício provenientes de séries de casos, não havendo estudos comparados contra placebo (17, 18).

As formas de vitamina D sintética 1-alfa-hidroxilada disponíveis no Brasil para o tratamento do hipoparatiroidismo são o alfacalcidol (1-alfa-hidroxivitamina D3), que necessita ser hidroxilado no carbono 25 no fígado, antes de se tornar o metabólito ativo 1,25-dihidroxivitamina D3; e o calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D3), forma já ativa que não precisa ser ativada para ter efeito (19). A comparação do alfacalcidol com o calcitriol mostrou que ambas as formas de vitamina D sintética 1-alfa-hidroxilada são efetivas e apresentam perfil de segurança comparável no tratamento do hipoparatiroidismo (20). Com boa absorção por via oral, o calcitriol e o alfacalcidol começam a ter efeito cerca de 1-2 dias depois de ingeridos (1). Circulam ligados a proteínas (99,9%), tendo efeito por cerca de 3-5 dias após a ingestão (1, 19).

Nos pacientes com hipoparatiroidismo tratados com cálcio e vitamina D sintética 1-alfa-hidroxilada, um dos efeitos indesejados é o desenvolvimento de hipercalcúria, pois o PTH tem efeito anticalcúrico (1, 21). Nesses casos, limitação da ingestão de sódio, uso de diuréticos tiazídicos, ou redução nas doses de cálcio ou vitamina D sintética 1-alfa-hidroxilada podem ser necessários (1, 2). Essas medidas também podem ser utilizadas no início do tratamento, para prevenir hipercalcúria (1).

Outro medicamento que vem sendo recentemente estudado para o tratamento do hipoparatiroidismo é o PTH recombinante. Esse medicamento, utilizado por via subcutânea, parece diminuir as necessidades de reposição de cálcio e vitamina D 1-alfa-hidroxilada. Em um primeiro ensaio clínico, 62 pacientes foram randomizados para uso de PTH recombinante ou placebo, associado ao tratamento convencional (cálcio e vitamina D ativa). Os pacientes randomizados para o uso de PTH recombinante tiveram as doses das reposições de cálcio e vitamina D ativa reduzidas em 75% e 73%, respectivamente, sem desenvolvimento de hipocalcemia (22). Em um ensaio clínico randomizado semelhante que incluiu 134 pacientes adultos, 53% dos pacientes do grupo que utilizou PTH recombinante tiveram as doses dos medicamentos reduzidas, comparado com 2% do grupo placebo (23). Em um estudo que acompanhou pacientes em uso de PTH recombinante para hipoparatiroidismo por 4 anos, foram demonstrados resultados semelhantes: redução da necessidade de reposição de cálcio em 37% e de calcitriol em 45%; além disso, sete pacientes (26% da

amostra) conseguiram suspender o uso de calcitriol (24). Em crianças, um ensaio clínico randomizado comparou o PTH recombinante com calcitriol. Para isso, foram randomizadas 12 crianças com hipoparatiroidismo crônico, descobrindo-se que os grupos tratamento (PTH recombinante) e controle (calcitriol) apresentaram desfechos semelhantes (medidos principalmente por meio de exames laboratoriais) (25). Outros ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de PTH recombinante no tratamento do hipoparatiroidismo demonstraram não haver benefício sobre força muscular ou qualidade de vida (26) ou melhora da qualidade do osso medida por meio de tomografia (27). Tendo em vista esses resultados, o PTH recombinante não está recomendado neste PCDT, por não apresentar superioridade em relação ao tratamento padrão. Além disso, não existem ainda dados de maior tempo do seu uso nessa população de pacientes.

8.1 FÁRMACOS

- Carbonato de cálcio: comprimidos de 500 mg de cálcio
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg de cálcio + 200 UI
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg de cálcio + 400 UI
- Carbonato de cálcio + colecalciferol ou fosfato de cálcio tribásico + colecalciferol: comprimidos de 600 mg de cálcio + 400 UI
- Gliconato de cálcio 10% solução injetável ampola com 10 mL
- Cloreto de cálcio 10% ampola com 10mL
- Alfacalcidol: cápsulas de 0,25 mcg e 1 mcg
- Calcitriol: cápsulas de 0,25 mcg

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Alfacalcidol: dose inicial de 0,5 mcg, por via oral, 1 vez ao dia, com ajuste subsequente de acordo com a calcemia. A dose de manutenção é geralmente de 0,5 a 6 mcg ao dia em uma ou duas administrações (1, 20).
- Calcitriol: dose inicial de 0,25 mcg, por via oral, 1 vez ao dia, com ajuste subsequente de acordo com a calcemia. A dose de manutenção é geralmente de 0,25 a 3 mcg ao dia em uma ou duas administrações (1, 20).
- Gliconato de cálcio ou cloreto de cálcio: dose de 1.000 mg IV em 10-20 minutos nos casos de hipocalcemia grave, que se manifesta com tetania, convulsões ou prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. O gliconato de cálcio é a formulação preferencial para a reposição intravenosa de cálcio, pelo menor risco de necrose tecidual nos casos de extravasamento durante a infusão.
- Carbonato de cálcio: dose usual é de 2 a 6 g ao dia, por via oral, em duas a seis administrações, com pelo menos três administrações, juntamente com as refeições (1). Se só houver formulação com colecalciferol disponível, deve-se optar por aquela com a menor dose de colecalciferol.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido por toda a vida. O gliconato e cloreto de cálcio apenas devem ser administrados nos casos de hipocalcemia grave, até resolução do quadro.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento do hipoparatiroidismo tem por objetivo melhorar os sintomas de hipocalcemia, evitar complicações agudas e crônicas da hipocalcemia, e prevenir complicações oriundas do tratamento com cálcio e vitamina D 1-alfa-hidroxilada.

9 MONITORIZAÇÃO

O objetivo do tratamento é manter o cálcio total no soro corrigido para albuminemia no limite inferior da normalidade, isto é, entre 8 e 8,5 mg/dL (1). Tentativas de manter o cálcio em níveis mais elevados geralmente não trazem benefício e ocasionam hipercalcúria, que pode levar a nefrocalcinose, nefrolitíase e insuficiência renal crônica (21). Em pacientes com hipercalcúria persistente, isto é, calcúria maior que 300 mg/24 horas ou maior que 4 mg/kg de peso/24 horas, devem ser iniciadas medidas terapêuticas para limitá-la, como redução da ingestão de sódio, prescrição de diuréticos tiazídicos, ou redução nas doses de cálcio ou vitamina D sintética 1-alfa-hidroxilada (1).

No acompanhamento dos pacientes, dosagens séricas de cálcio e fósforo e de creatinúria e calcúria em 24 horas devem ser realizados regularmente (1). Em caso de alterações, deve ser revista a adesão ao tratamento e devem ser realizados os seguintes ajustes ao tratamento:

- se cálcio baixo, aumentar carbonato de cálcio ou calcitriol/alfacalcidol;
- se cálcio alto, reduzir carbonato de cálcio ou calcitriol/alfacalcidol.

No início do tratamento, sugere-se que os exames sejam feitos com periodicidade de 7 a 14 dias, sendo o intervalo das consultas espaçado progressivamente. Quando as doses dos medicamentos estiverem ajustadas, o acompanhamento pode ser feito a cada 3 a 6 meses (18).

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

O tratamento dos pacientes com hipoparatiroidismo e pseudohipoparatiroidismo deve ser realizado em serviços especializados de endocrinologia.

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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391-403.
2. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1863-75.
3. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg*. 2008;143(2):132-7; discussion 138.
4. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med*. 2009;265(5):514-29.
5. Shikama N, Nusspaumer G, Holländer GA. Clearing the AIRE: on the pathophysiological basis of the autoimmune polyendocrinopathy syndrome type-1. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38(2):273-88, vii.
6. Thakker RV. Genetics of endocrine and metabolic disorders: parathyroid. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004;5(1):37-51.
7. Carpenter TO, Carnes DL Jr, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med*. 1983;309(15):873-7.
8. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;5(2):642-8.
9. de Sèze S, Solnica J, Mitrovic D, Miravet L, Dorfmann H. Joint and bone disorders and hypoparathyroidism in hemochromatosis. *Semin Arthritis Rheum*. 1972;2(1):71-94.
10. Goswami R, Goel S, Tomar N, Gupta N, Lumb V, Sharma YD. Prevalence of clinical remission in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):328-33.
11. Cole DE, Quamme GA. Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(10):1937-47.
12. Koontz SL, Friedman SA, Schwartz ML. Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1773-6.
13. Goltzman D. Hypoparathyroidism [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 05/12/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism>
14. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002;23(3):327-64.
15. Fukumoto S, Namba N, Ozono K, Yamauchi M, Sugimoto T, Michigami T, et al. Causes and differential diagnosis of hypocalcemia--recommendation proposed by expert panel supported by ministry of health, labour and welfare, Japan. *Endocr J*. 2008;55(5):787-94.
16. Pitkin RM. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(1):99-109.
17. Russell RG, Smith R, Walton RJ, Preston C, Basson R, Henderson RG, et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol and 1alpha-hydroxycholecalciferol in hypoparathyroidism. *Lancet*. 1974;2(7871):14-7.
18. Mortensen L, Hyldstrup L, Charles P. Effect of vitamin D treatment in hypoparathyroid patients: a study on calcium, phosphate and magnesium homeostasis. *Eur J Endocrinol*. 1997;136(1):52-60.
19. Haussler MR, Cordy PE. Metabolites and analogues of vitamin D. Which for what? *JAMA*. 1982;247(6):841-4.

20. Okano K, Furukawa Y, Morii H, Fujita T. Comparative efficacy of various vitamin D metabolites in the treatment of various types of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(2):238-43.
21. Kurokawa K. Calcium-regulating hormones and the kidney. *Kidney Int.* 1987;32(5):760-71.
22. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, Heickendorff L, Mosekilde L. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2358-70.
23. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):275-83.
24. Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, Zhang C, Cremers SC, Haney EM, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2734-41.
25. Winer KK, Sinai N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB Jr. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2680-8.
26. Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, Fuglsang-Frederiksen A, Mosekilde L, Rejnmark L. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2014;25(6):1717-26.
27. Sikjaer T, Rejnmark L, Thomsen JS, Tietze A, Brüel A, Andersen G, et al. Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH(1-84): a randomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2012;27(4):781-8.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ALFACALCIDOL E CALCITRIOL.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos **alfacalcidol** e **calcitriol**, indicados para o tratamento do **hipoparatiroidismo**.

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

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

- melhorar os sintomas de cálcio baixo no sangue;
- evitar complicações agudas e crônicas de cálcio baixo no sangue.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez; portanto, caso engravide, não interrompa o tratamento e avise imediatamente o médico;
- em relação à amamentação, a segurança para o uso dos medicamentos deve ser avaliada pelo médico assistente, considerando riscos e benefícios, visto ser excretado pelo leite materno;
- os efeitos colaterais já relatados para alfacalcidol e calcitriol são os seguintes: aumento da quantidade de cálcio no sangue, caracterizada por dor óssea, constipação, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda do apetite, gosto metálico, dor muscular, náusea, vômitos, cansaço e fraqueza. Efeitos crônicos podem incluir conjuntivite, diminuição da libido, irritabilidade, coceira, infecções do trato urinário, febre alta, aumento da pressão arterial, batimentos cardíacos irregulares, aumento da sensibilidade dos olhos à luz ou irritação, aumento dos níveis de fósforo e colesterol no sangue, perda de peso, pancreatite e psicose, que é o sintoma mais raro;
- este medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco, aumento da quantidade de cálcio e vitamina D e osteodistrofia renal com hiperfosfatemia;
- 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, inclusive se desistir de usar o medicamento.

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

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() Alfacalcidol

() Calcitriol

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: ____ / ____ / ____	

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Luciana Costa Xavier (DAF)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Roberto Eduardo Schneiders (DAF)
Tacila Pires Mega (DGITS)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Tacila Pires Mega
Edison Vieira de Melo Junior
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

José Miguel Dora
Tania Weber Furlanetto
Rafael Selbach Scheffel
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



Hipotireoidismo Congênito

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1.161, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2015

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotiroidismo Congênito.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o hipotiroidismo congênito no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hipotiroidismo Congênito.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral do hipotiroidismo congênito, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do hipotiroidismo congênito.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 56/SAS/MS, de 29 de janeiro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 21, de 01 de fevereiro de 2010, seção 1, pág. 71.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

HIPOTIROIDISMO CONGÊNITO

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A busca realizada na base de dados MEDLINE/PubMed utilizando a estratégia de busca com os termos “Congenital Hypothyroidism”[Mesh] e “Diagnosis”[Mesh] e “Therapeutics”[Mesh] e restringindo a pesquisa para estudos em humanos, crianças e publicados nos últimos 10 anos resultou em 25 artigos. Todos os artigos foram revisados, sendo incluídos 17 no texto. Também foram consultados livros-texto de endocrinologia.

A fim da atualização do presente Protocolo, em 08/12/2014 foi realizada nova busca na literatura com os critérios de inclusão originalmente empregados.

Na base MEDLINE/PubMed foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia “Congenital Hypothyroidism”[Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh] com os filtros ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise, revisão sistemática, humanos. Nessa busca foram localizados cinco estudos; desses, um foi incluído neste Protocolo. A segunda busca foi realizada com os termos “Congenital Hypothyroidism”[Mesh] AND “diagnosis”[Mesh] e com os mesmos limites da busca anteriormente descrita. Nessa busca foram localizados 16 estudos; desses, três foram incluídos neste Protocolo.

Na base Embase também foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia “congenital hypothyroidism'/exp AND 'diagnosis'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py”. Nessa busca foram identificados quatro estudos; nenhum foi incluído no PCDT (um dos estudos já havia sido incluído em busca anterior). A segunda busca utilizou a estratégia “congenital hypothyroidism'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py”. Essa busca identificou 13 estudos; um foi incluído nesta revisão do Protocolo (outros três já haviam sido incluídos em buscas anteriores).

Também foi realizada uma busca por revisões sistemáticas da Cochrane com o termo “Congenital Hypothyroidism” no título, resumo ou palavras-chave, havendo recuperação de duas revisões completas, porém estas já haviam sido identificadas e incluídas em buscas anteriores.

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, avaliando métodos de tratamento alternativos ou técnicas ou produtos não aprovados no Brasil, com graves problemas metodológicos ou resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em nova recomendação. Foi ainda consultada a base de dados UpToDate.

Ao todo, incluem-se 22 referências neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A tireoide é uma das maiores glândulas endócrinas, tendo por função sintetizar os hormônios tireoidianos, que são essenciais para o desenvolvimento e crescimento dos diversos órgãos e sistemas em humanos.

O principal hormônio produzido pela tireoide é a tiroxina (T4). No entanto, o hormônio metabolicamente ativo é a tri-iodotironina (T3), que é produzida principalmente pela desiodação do T4 em tecidos periféricos. Apenas 20% da produção de T3 são provenientes da tireoide. A função tireoidiana é controlada basicamente por três mecanismos: 1) eixo hipotálamo-hipófise-tireoide: estímulo hipotalâmico por meio do hormônio liberador da tireotrofina (TRH), que atua na síntese e liberação do hormônio estimulador da tireoide (TSH) pela hipófise anterior, o qual, por sua vez, promove a síntese e secreção de hormônios tireoidianos; 2) efeito de retroalimentação dos hormônios tireoidianos sobre a hipófise e o hipotálamo; e 3) autorregulação da síntese hormonal pela glândula tireoide, de acordo com a disponibilidade de iodo inorgânico.

O hipotireoidismo refere-se à diminuição ou ausência de hormônios tireoidianos e se caracteriza pela diminuição dos níveis séricos de T4 e T3, podendo ser classificado em primário (quando a deficiência hormonal se deve à incapacidade, parcial ou total, da glândula tireoide de produzir hormônios tireoidianos) e central (quando há deficiência de hormônios tireoidianos por falta de estímulo do TSH hipofisário ou do TRH hipotalâmico).

O hipotireoidismo congênito tem incidência variável, ocorrendo de 1:1.800(1) a 1:10.000(2) nascidos vivos na Grécia e na França, respectivamente. No Brasil, a incidência é de aproximadamente um caso para cada 2.595 a 4.795 nascidos vivos(3,4). Nas regiões não deficientes em iodo (como no Brasil), as principais causas de hipotireoidismo congênito são ectopia tireoidiana (em torno de 60%), agenesia tireoidiana (em torno de 15%) e deficiência na síntese hormonal (em torno de 15%)(5). Os casos de hipotireoidismo congênito central são mais raros, ocorrendo em cerca de 1:25.000-1:100.000 nascidos vivos(6), sendo diagnosticados com base na aferição do T4 em conjunto com TSH.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal, desenvolvido desde 2001 pelo Ministério da Saúde em parceria com as Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e dos Municípios, realiza a detecção do hipotireoidismo congênito pela dosagem do TSH sérico em papel filtro. A importância do Programa se justifica, uma vez que, quando não diagnosticadas e tratadas precocemente, crianças com hipotireoidismo congênito apresentam desenvolvimento mental e crescimento seriamente afetados(7), sendo que o comprometimento da capacidade intelectual pode ser irreversível.

O prognóstico depende, fundamentalmente, do tempo decorrido para instituição do tratamento, do grau do hipotireoidismo e da manutenção dos níveis hormonais dentro da normalidade. O hipotireoidismo transitório pode ocorrer, devido ao tratamento das mães durante a gravidez com iodetos, substâncias anti-tireoidianas ou iodo radioativo(7).

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)

- E03.0 Hipotireoidismo congênito com bócio difuso
- E03.1 Hipotireoidismo congênito sem bócio

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A maioria das crianças com hipotireoidismo congênito apresenta pouca ou nenhuma manifestação clínica da doença ao nascimento, uma vez que o T4 tem meia vida de 6 dias(4). Após esse período inicial, o hipotireoidismo congênito pode manifestar-se com hipotonia muscular, dificuldade respiratória, cianose, icterícia prolongada, constipação, hipotermia, bradicardia, anemia, sonolência excessiva, livedo reticularis, choro rouco, hérnia umbilical, alargamento de fontanelas, mixedema, sopro cardíaco, macroglossia, dificuldade na alimentação, deficiente crescimento pômbero-estatural, atraso na dentição, retardo na maturação óssea, pele seca e sem elasticidade, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental(4,8).

As manifestações clínicas são, em sua maioria, tardias, devendo o diagnóstico precoce ser realizado pela triagem neonatal.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

No Brasil, a triagem neonatal é realizada pela medida do TSH em amostra de sangue coletada em papel filtro (teste do pezinho), seguida de medida do T4 (total ou livre) em amostra de soro quando o TSH é superior a 20 mUI/L por radioimunoensaio ou superior a 15 mUI/L por ensaios imunométricos. Os níveis de TSH de crianças não afetadas são mais altos durante os primeiros 3 dias após o nascimento (podendo, nesse período, gerar diagnósticos falso-positivos), normalizando-se após o 4º dia de vida. A coleta deve, portanto, ser realizada entre o 3º e o 7º dias de vida. Nas crianças criticamente doentes ou em nascidos pré-termos, a recomendação é que a coleta seja realizada aos 7 dias de vida(4).

Outra estratégia de rastreamento que pode ser utilizada alternativamente à dosagem de TSH isolada é a medida de T4 em amostra de papel filtro (que deverá apresentar valor superior a 6 mcg/dL), também realizada entre o 3º e 7º dias de vida, seguida de medida de TSH quando o T4 for baixo.

No Programa Nacional de Triagem Neonatal, os resultados de rastreamento positivos devem sempre ser seguidos de dosagem de T4 (total e livre) e TSH em amostra de sangue venoso, obtida com a maior brevidade possível, para confirmação diagnóstica. A realização dos exames nessa sequência permite a detecção de mais de 99% dos casos. Estudo sugere que a utilização do ponto de corte de TSH de 10 mUI/L no teste do pezinho aumentou em 45% a identificação de pacientes com hipotireoidismo congênito(9). O ponto de corte é muito debatido na literatura, com propostas de limites de TSH de 10 a 30 mUI/L para o diagnóstico de hipotireoidismo congênito. Dessa forma, para que não se corra o risco de deixar de tratar crianças com resultados limítrofes, que se beneficiariam do tratamento, o presente Protocolo adotará um ponto de corte de 10 mUI/L. Em função disso, alguns centros de triagem neonatal estão reconvocando crianças que apresentaram TSH entre 10 mUI/L e 20 mUI/L no rastreamento para repetição do exame em nova amostra de sangue coletada em papel filtro (teste do pezinho)(4).

Para que seja determinada a etiologia do hipotireoidismo, que na maioria das vezes (em torno de 90%) é primário, está indicada a realização de exames de ultrassonografia ou cintilografia da tireoide(7). A realização desses exames não deve retardar o início da terapia de reposição hormonal. A determinação da causa do hipotireoidismo deve ser postergada para após os 3 anos de vida da criança, quando a suspensão da levotiroxina pode ser feita e a investigação complementada. Sugere-se que o início da investigação seja feito com ecografia cervical, complementada com cintilografia nos casos em que a ecografia não for suficiente para determinar o diagnóstico(4,8). Nos casos mais raros, de hipotireoidismo central (etiologia secundária ou terciária), pode ser necessária avaliação com teste funcional de estímulo com TRH. Alguns estudos avaliaram a utilização do TSH recombinante humano (TSHrh) na investigação etiológica do hipotireoidismo congênito(10,11); entretanto, o pequeno número de pacientes avaliados e a ausência de critérios definidos ainda são limitantes para a utilização desse fármaco na prática clínica.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem diagnóstico de hipotiroidismo congênito confirmado por exames laboratoriais (TSH sérico acima 10 mUI/L e níveis séricos de T4 total ou livre normais-baixos para o valor de referência).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com dosagem sérica normal de TSH e com dosagem sérica de T4 total abaixo do valor de referência que apresentarem valores de proteína carreadora de hormônios tireoidianos (thyroxine-binding globulin, TBG) abaixo do valor de referência, o que significa um resultado falso-positivo de hipotiroidismo, uma vez que a redução da TBG leva a dosagens baixas de T4 total no soro. Nesses casos, o diagnóstico deve ser confirmado pela dosagem de T4 livre. Caso esta apresentar um valor abaixo do valor de referência, o paciente poderá ser incluído neste Protocolo. Também serão excluídos pacientes com intolerância ao uso do medicamento.

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Conforme definido no Programa Nacional de Triagem Neonatal, os Serviços de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas Tipo I, II ou III – grupo em que se inclui o hipotiroidismo congênito – são os responsáveis pela realização da triagem dos pacientes, assim como por seu tratamento e acompanhamento.

8 TRATAMENTO

O hipotiroidismo congênito é uma das principais causas de retardo mental que podem ser prevenidas. Mesmo quando diagnosticado precocemente, se não tratado e acompanhado de forma adequada, pode levar a complicações irreversíveis, como prejuízos no desenvolvimento mental e no crescimento(8).

Ensaio clínico sobre o tratamento de hipotiroidismo congênito, avaliando como desfecho o desenvolvimento mental e psicomotor (com a adoção do Teste de Bayley, realizado aos 10 e aos 30 meses de vida), comparou o tratamento de hipotiroidismo congênito precoce (antes dos 13 dias de vida) ou tardio (depois dos 13 dias de vida), com a utilização de dose elevada (acima de 9,5 mcg/kg/dia) ou baixa (abaixo 9,5 mcg/kg/dia) de levotiroxina, formando assim quatro grupos comparativos(12). O estudo demonstrou que, em pacientes com hipotiroidismo congênito grave, apenas o tratamento precoce com doses elevadas de levotiroxina resultou em desenvolvimento mental e psicomotores normais(12). Em pacientes com hipotiroidismo leve, apenas o grupo com tratamento tardio e com dose baixa de levotiroxina não apresentou escores de desenvolvimento mental e psicomotores normais(12). O estudo sugere que a instituição de tratamento precoce e com dose elevada de levotiroxina parece ser o tratamento mais adequado para pacientes com hipotiroidismo congênito(13).

Foi realizada uma revisão sistemática pela Cochrane, com o objetivo de determinar o efeito de doses de reposição de tiroxina altas (10-15 mcg/kg/dia) ou baixas (5-9,9 mcg/kg/dia) em pacientes com hipotiroidismo congênito(14). A revisão sistemática identificou apenas um ensaio clínico randomizado, que distribuiu 47 pacientes entre três braços com doses diferentes: 37,5 mcg/dia (grupo 1), 62,5 mcg/dia por 3 dias e depois 37,5 mcg/dia (grupo 2) e 50 mcg/dia (grupo 3). Esses pacientes foram seguidos até os 8 anos de idade, ficando demonstrado que os pacientes que receberam dose maior de tiroxina (50 mcg/dia) apresentaram melhores resultados em testes de avaliação neurológica. Além disso, os pacientes do grupo 3 apresentaram

normalização mais rápida dos exames laboratoriais de função tiroídiana(15,16). Esses resultados devem ser vistos com cautela, uma vez que o estudo apresenta várias limitações: número de pacientes reduzido (não é descrito o cálculo de tamanho amostral), perda de seguimento de 16 pacientes (37% da amostra inicial), não descrição dos métodos de randomização e cegamento, não descrição de eventos adversos da intervenção. Além disso, o estudo não comparou exatamente doses consideradas baixas e altas de tiroxina, pois o grupo que usava a menor dose (grupo 1) utilizava cerca de 9,3-12 mcg/kg/dia e o grupo de dose mais alta (grupo 3) utilizava 12,5-16 mcg/kg/dia.

Outra questão avaliada em um ensaio clínico randomizado, aberto e cruzado foi a efetividade da levotiroxina de referência (no caso, Synthroid®) em comparação com a da levotiroxina genérica (do laboratório Sandoz) em crianças com hipotireoidismo grave. Para tanto, 31 pacientes (13 no grupo Synthroid® e 18 no grupo genérico, sendo 20 pacientes com hipotireoidismo congênito e 11 com hipotireoidismo adquirido) foram randomizados para receberem o medicamento na mesma dose em que vinham usando. Após 8 semanas, os pacientes trocavam de grupo. Os critérios de inclusão foram pacientes entre 3 e 18 anos, com hipotireoidismo, cujo TSH no diagnóstico estivesse acima de 100 mU/L e dentro do esperado para a faixa etária após 4 semanas da visita inicial antes da randomização. Foram coletados TSH, T4 livre e T3 nas semanas 0, 8 e 16. Foram excluídos pacientes com doença gastrointestinal ou uso de medicamentos que pudessem afetar a absorção ou a ação da levotiroxina. O desfecho primário foi a concentração de TSH e o desfecho secundário foram os níveis de T4 livre e T3 total. Dos pacientes randomizados, 16 já faziam uso de Synthroid® e 15 faziam uso de outras marcas (sendo que 9 estavam usando tiroxina genérica). A concentração de TSH foi menor no grupo que fez uso de Synthroid® após 8 semanas de uso comparada ao grupo que usou levotiroxina genérica (0,7 UI/L versus 1,8 UI/L; $P=0,002$), não havendo diferença nos níveis de T4 livre e T3. Quando a análise foi realizada de acordo com a doença de base, a diferença nos níveis de TSH esteve presente apenas nos pacientes com hipotireoidismo congênito (diferença de 1,4 mU/L; $P=0,0005$) e não nos pacientes com hipotireoidismo adquirido (diferença de -0,3 mU/L; $P=0,70$) (17). Algumas limitações do estudo devem ser citadas: uma análise clinicamente importante, mas que não foi realizada, seria verificar se os níveis de TSH ficaram fora do alvo para as faixas etárias após a troca do produto; o estudo contou com um pequeno número de pacientes e foi realizada apenas uma amostra de TSH em cada paciente a cada 8 semanas, não sendo considerada a variabilidade biológica desse exame; e, finalmente, embora as duas apresentações de levotiroxina tenham resultado em pequenas diferenças nos níveis de TSH, esse resultado não significa que uma é superior a outra.

Um estudo acompanhou 70 pacientes (30 em uso de tiroxina em dias alternados e 40 em uso diário) com mais de 4 anos e diagnóstico de hipotireoidismo congênito por 3 meses com o objetivo de avaliar a possibilidade de uso de tiroxina em dias alternados. Os resultados demonstraram que o uso em dias alternados não teve impacto sobre dados antropométricos ou níveis séricos de hormônios para avaliação tiroídiana(18). Apesar desses dados, mantém-se a recomendação de uso diário, uma vez que não há estudos sobre impacto a longo prazo do uso em dias alternados.

8.1 FÁRMACO

Hormônio sintético (Levotiroxina: comprimidos de 25, 50 e 100 mcg).

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Com boa absorção por via oral, e com meia vida de aproximadamente 7 dias, a levotiroxina é administrada em dose única diária(4). Devem sempre ser utilizados comprimidos de levotiroxina, uma vez que não existem

soluções líquidas do hormônio aprovadas. Nas crianças que não conseguem ingerir o comprimido, este pode ser macerado e dissolvido com pequena quantidade de água(4,8). Até o momento, não foi demonstrada qualquer vantagem da adição de T3 ao tratamento do hipotiroidismo congênito com levotiroxina(19).

A dose de levotiroxina varia de acordo com a idade e peso corporal do paciente(7,20). Crianças mais jovens necessitam de doses mais elevadas do que crianças maiores e adultos. Em neonatos, o tratamento inicia-se com doses de 10-15 mcg/kg/dia(4,7,8). O tratamento inicial do hipotiroidismo congênito, com doses elevadas de levotiroxina (15 mcg/kg/dia), proporciona normalização rápida dos exames de função tiroídiana sem acarretar risco para os pacientes(21,22). A dose do fármaco deve ser ajustada periodicamente de acordo com os controles laboratoriais (ver item Monitorização)(7). As doses de reposição estão indicadas na Tabela 1.

Tabela 1- Dose de reposição de levotiroxina.

IDADE	DOSE (MCG/KG/DIA)
0 - 28 dias	10 – 15
1 - 6 meses	7 – 10
7 - 11 meses	6 – 8
1 - 5 anos	4 – 6
6 - 12 anos	3 – 5
13 - 20 anos	3 - 4
Adultos	1– 2

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido por toda a vida. Nos casos em que há suspeita de hipotiroidismo neonatal transitório, o tratamento pode ser suspenso após os 3 anos de idade por curto período de tempo com o objetivo de reavaliar a função tiroídiana. Esses casos incluem pacientes sem etiologia definida por exame de imagem (especialmente se for demonstrada tireoide normal à ecografia), pacientes com quadro clínico e laboratorial inicial duvidoso e pacientes que não precisaram de aumento de dose de tiroxina durante o seguimento(8).

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento do hipotiroidismo congênito leva à recuperação do ganho pômdero-estatural e melhora do desenvolvimento neuropsicomotor(7). Os benefícios são maiores quando o tratamento é iniciado precocemente e com doses adequadas de levotiroxina(12).

9 MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento dos pacientes deve incluir avaliação clínica do desenvolvimento pômdero-estatural e neuropsicomotor e controle laboratorial de função tiroídiana.

O tratamento deve ser monitorizado laboratorialmente por meio da determinação das concentrações plasmáticas de TSH. Seu objetivo é assegurar crescimento e desenvolvimento adequados, mantendo os valores de TSH dentro dos valores de referência (idealmente entre 0,5-2,0 mU/L).

A frequência da monitorização deve ser baseada em dados clínicos e laboratoriais, conforme sugerido na Tabela 2(7).

Tabela 2 - Monitorização laboratorial.

Duas a 4 semanas após iniciar tratamento com levotiroxina.
A cada 1-2 meses nos primeiros 6 meses de vida.
A cada 3-4 meses dos 6 meses aos 3 anos de vida.
A cada 6-12 meses após os 3 anos de vida.
Em 4 semanas após qualquer mudança na dose.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento deve ser contínuo ao longo da vida, com o intervalo entre consultas levando em consideração os dados clínicos e a realização de exames laboratoriais, conforme sugerido no item Monitorização.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

Deve ser observada a Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001, que regulamenta a triagem neonatal, e suas atualizações.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(5):453-61.
2. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(4):444-8.
3. de Carvalho TM, dos Santos HP, dos Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(4):615.
4. Maciel LM, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GM, Magalhães PK, Nascimento ML, et al. Congenital hypothyroidism: recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(3):184-92.
5. Devos H, Rodd C, Gagné N, Laframboise R, Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2502-6.
6. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr.* 1986;109(6):959-64.

7. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117(6):2290-303.
8. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):363-84.
9. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(5):739-45.
10. Fugazzola L, Persani L, Vannucchi G, Carletto M, Mannavola D, Vigone MC, et al. Thyroid scintigraphy and perchlorate test after recombinant human TSH: a new tool for the differential diagnosis of congenital hypothyroidism during infancy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(9):1498-503.
11. Tiosano D, Even L, Shen Orr Z, Hochberg Z. Recombinant thyrotropin in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1434-7.
12. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2000;136(3):292-7.
13. Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2000;136(3):273-4.
14. Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD006972.
15. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2002;141(6):786-92.
16. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*. 2005;147(6):775-80.
17. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS. Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):610-7.
18. Dayal D, Saini L, Attri SV, Singh B, Bhalla AK. Daily versus alternate day thyroxine therapy to maintain euthyroidism in children with congenital hypothyroidism. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(4):e9499.
19. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):1055-60.
20. Grüters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:107-11.
21. Jones JH, Gellén B, Paterson WF, Beaton S, Donaldson MD. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *Arch Dis Child*. 2008;93(11):940-4.
22. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention, and behaviour. *Arch Dis Child*. 2005;90(2):132-7.

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Ricardo de March Ronsoni (DAF)
Roberto Eduardo Schneiders (DAF)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Tacila Pires Mega
Ana Carolina de Freitas Lopes
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

José Miguel Dora
Ana Luiza Maia
Rafael Selbach Scheffel
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



Ictioses hereditárias

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1.162, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2015.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso de suas atribuições;

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Ictioses Hereditárias.

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre as ictioses hereditárias no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com estas doenças;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Ictioses Hereditárias.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral das ictioses hereditárias, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento das ictioses hereditárias.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 13/SAS/MS, de 15 de janeiro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 11, de 18 de janeiro de 2015, seção 1, pág. 104.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

ICTIOSES HEREDITÁRIAS

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Em setembro de 2009, as bases de dados MEDLINE, Cochrane Library e Scielo foram pesquisadas. As palavras-chave utilizadas foram ictiose, ictiose congênita, tratamentos, tratamentos sistêmicos e acitretina. Na base de dados MEDLINE/PubMed, foram encontrados sete artigos com a combinação ictiose congênita (*congenital ichthyosis*) e tratamentos sistêmicos (*systemictreatment/therapy*) – limites: ensaio clínico, ensaioclínico randomizado, meta-análise e diretrizes de conduta – e doze artigos com a combinação ictiose congênita (*congenital ichthyosis*) e acitretina (*acitretin*) – sem limites. Desses, foram selecionados quatro artigos. As exclusões ocorreram por contemplarem fármacos não disponíveis no Brasil ou não aprovados pela ANVISA, além de outras doenças não relacionadas com o tema. Não foram encontradas revisões na Cochrane Library. No Scielo, com o termo “ictiose”, foram encontrados seis artigos; apenas um foi pertinente ao presente Protocolo, referindo-se a aspectos de segurança.

Para atualização deste Protocolo, em 20/11/2014, foi realizada nova busca na literatura. Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia “Ichthyosis”[Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND (“2009/09/30”[PDAT]: “3000/12/31”[PDAT]), localizando-se oito estudos. Desses, um foi selecionado para leitura na íntegra.

Na base Embase, foi utilizada a estratégia “ichthyosis/exp OR ichthyosis/de AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [metanalysis]/lim) AND [30-9-2009]/sd”, obtendo-se 18 resultados; nenhum foi selecionado.

Na The Cochrane Library, foi realizada busca com a estratégia “Ichthyosis in Title, Abstract, Keywords, PublicationYearfrom2009”, não tendo sido localizadas revisões sistemáticas.

Foi consultado o capítulo sobre o tema da publicação eletrônica *UpToDate* versão 22.10 e foram incluídos artigos de conhecimento dos autores. Foram excluídos estudos com intervenções não disponíveis no Brasil. A atualização da busca na literatura resultou na inclusão de quatro novas referências.

Ao todo, incluem-se neste Protocolo 17 referências.

2 INTRODUÇÃO

As ictioses são um grupo heterogêneo de doenças hereditárias ou adquiridas que têm como característica comum a diferenciação (cornificação) anormal da epiderme. O processo de cornificação é complexo e não completamente conhecido. Defeitos em diferentes passos e aspectos desse processo promovem um resultado similar: camada córnea anormal, descamação, eritema e hiperkeratose. As ictioses adquiridas podem ter etiologias variadas que incluem infecções, neoplasias, medicamentos e doenças endócrinas, metabólicas e autoimunes(1).

As ictioses hereditárias podem ser isoladas ou fazer parte de síndromes. Os modos de herança são variáveis, bem como os genes acometidos em cada tipo específico. As taxas de renovação epidérmica podem diferenciar os tipos de ictiose, caracterizando-as por transtornos da hiperproliferação epidérmica ou de retenção prolongada da camada córnea(1,2).

As ictioses congênitas podem ser distinguidas por questões de ordem clínica, histopatológica e genética em:

- Ictiose vulgar,
- Ictiose bolhosa de Siemens,
- Ictiose ligada ao cromossomo X,
- Eritroceratodermia,
- Síndrome de Sjögren-Larsson,
- Síndrome de Netherton,
- Doença de Refsum,
- Síndrome de Tay (tricotiodistrofia),
- Ictiose lamelar (eritrodermia ictiosiforme não bolhosa congênita) e
- Hiperkeratose epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita).

As formas não sindrômicas podem ser classificadas em recessivas ou dominantes e têm suas características resumidas na Tabela 1. As formas autossômicas recessivas são a ictiose lamelar e a eritrodermia ictiosiforme congênita, que apresentam diferenças clínicas, mas podem ser consideradas partes de um espectro com diferentes graus de descamação e eritema(2).

A ictiose lamelar tem incidência de 1/200.000-300.000 nascimentos, igual distribuição entre os gêneros e envolve uma mutação no gene *TGM1* no cromossomo 14(2-4). A ictiose lamelar é aparente ao nascimento, e o neonato geralmente está envolvido por uma membrana de material córneo que descama nos próximos 10-14 dias (“bebê colódio”). Após essa fase, aparece um eritema difuso, que evolui para escamas espessas, às vezes escuras, que se distribuem num padrão em mosaico por toda a superfície corporal com predomínio em áreas flexoras. Ocorre ectrópio e eclábio associado a distrofias ungueais e alopecia. É comum a ocorrência de hipoidrose em graus variados. A histopatologia da ictiose lamelar é uma hiperkeratose com normogranulose ou hipergranulose(5).

A eritrodermia ictiosiforme congênita, assim como a ictiose lamelar, apresenta-se ao nascimento na forma de bebê colódio, mas depois evolui para descamação mais fina e sem ectrópio, eclábio ou alopecia. Existe variação na capacidade de sudorese, mas os pacientes tendem a apresentar sudorese mínima com alto grau de intolerância ao calor.

A ictiose ligada ao cromossomo X ocorre em 1/2.500 nascimentos de meninos e seu padrão de herança é recessivo ligado ao cromossomo X. A mutação ocorre no gene *STS*, que codifica a enzima esteroide sulfatase. As escamas são maiores, formando placas que acometem predominantemente regiões extensoras, mas podem afetar áreas flexoras. Opacidades corneanas ocorrem em metade dos pacientes adultos(6). A histopatologia apresenta hiperkeratose em ortoceratose e camada granular normal(5).

As formas autossômicas dominantes são a ictiose vulgar e a hiperkeratose epidermolítica. A ictiose vulgar é a forma mais comum de ictiose e tem incidência de 1/250 nascimentos. É herdada num padrão autossômico dominante e se apresenta no primeiro ano de vida. A mutação responsável por sua ocorrência ocorre no gene *FLG*, que codifica a proteína epidérmica filagrina, responsável pela agregação de filamentos intermediários de queratina. Clinicamente, há escamas finas que predominam nas áreas extensoras dos membros inferiores. Atopia está associada, bem como ceratose pilar. Raramente há hiperidrose, e o quadro clínico tende a melhorar no verão. A histopatologia é de hiperkeratose com hipogranulose ou agranulose(5).

A hiperkeratose epidermolítica ou como antes era denominada, eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita, tem incidência de 1/300.000 nascimentos e é transmitida em um padrão autossômico dominante. O defeito ocorre nas queratinas do tipo 1, 2 e 10. A doença geralmente aparece ao nascimento com bolhas, eritema e descamação e evolui para hiperkeratose com ou sem eritrodermia. A histopatologia nesse caso é específica e geralmente confirma o diagnóstico. Ocorre hiperkeratose com degeneração vacuolar da camada granular (epidermólise)(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.

Tabela 1 - Formas de ictiose não sindrômicas

	ICTIOSE VULGAR	ICTIOSE LIGADA AO X	ICTIOSE LAMELAR (E EIC)	HIPERCERATOSE-EPIDERMOLÍTICA
Incidência	1/300	1/2.500 (homem)	1/200.000	1/300.000
Modo de herança	AD/AR	RX	AR	AD
Início da doença	Infância precoce	Ao nascimento	Ao nascimento	Ao nascimento
Genes afetados	<i>FLG</i>	<i>STS</i>	<i>TGM1</i> , <i>Ichthyin</i> , <i>ALOXE3/12B</i> , <i>FLJ39501</i> , <i>ABCA12</i> , entre outros	<i>KRT1, 2, 10</i>
Mecanismo	Hiperkeratose com retenção da camada córnea		Hiperkeratose hiperproliferativa	
Sintomas típicos	Pele seca e descamativa nas extremidades, melhora no verão.	Escamas escuras inclusive no tronco.	Bebê colódio, pele seca e descamativa, ectrópio, hipohidrose, eritema.	Intensa formação de bolhas na infância, hiperkeratose verrucosa, eritema.

AD: autossômica dominante, RX: recessiva ligada ao X, AR: autossômica recessiva, EIC: Eritrodermia ictiosiforme congênita, *FLG*: gene filagrina, *STS*: gene esteroide sulfatase, *TGM1*: gene transglutaminase1, *KRT*: gene queratina, *ALOX*: genes da lipoxigenase, *ABCA*: gene ATP-ligante cassete A3.

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

- Q80.0 Ictiose vulgar
- Q80.1 Ictiose ligada ao cromossomo X
- Q80.2 Ictiose lamelar
- Q80.3 Eritrodermiaictiosiformebolhosa congênita
- Q80.8 Outras ictioses congênicas

4 DIAGNÓSTICO

Na maioria dos casos, o diagnóstico é clínico, podendo ser realizada biópsia de pele. A avaliação histológica, entretanto, não é obrigatória, pois nem sempre contribui para o diagnóstico.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo apenas pacientes com diagnóstico clínico (conforme descrito na introdução) que apresentem resultados de exames pré-tratamento normais (vide item Monitorização) e com as seguintes doenças:

- ictioses autossômicas recessivas (lamelar e eritrodermia ictiosiforme congênita),
- hiperqueratose epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita),
- ictiose vulgar ou
- ictiose ligada ao cromossomo X.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentem ao menos uma das seguintes condições:

- gestação ou plano de gestação nos 3 anos seguintes ao início da terapia,
- amamentação,
- doença renal ou hepática grave,
- hipertrigliceridemia grave (triglicérides acima de 800 mg/dL),
- história de hipervitaminose A,
- hipersensibilidade ao etretinato, acitretina, isotretinoína, vitamina A, parabenos e derivados,
- uso concomitante de tetraciclina por risco de hipertensão intracraniana ou
- ictioses adquiridas.

O risco-benefício deve ser avaliado para as seguintes condições:

- diabetes tipo 1 e 2,
- doença hepática ou renal,
- uso concomitante de fármacos hepatotóxicos (p. ex.: metotrexato),
- uso concomitante de fármacos que interferem no metabolismo da acitretina e
- abuso de álcool.

Na avaliação pré-terapêutica, deve-se proceder à dosagem sérica de transferases/transaminases hepáticas, fosfatase alcalina, bilirrubinas, gama-GT, colesterol total e frações, triglicerídeos, ureia, creatinina e glicose, teste de gestação e exame qualitativo de urina. Na infância, é mandatória a avaliação prévia da idade óssea.

7 CASOS ESPECIAIS

Para mulheres com potencial de gestação, o uso de acitretina deve ser individualizado e, se optado por iniciar-se o tratamento, recomenda-se o uso de duas formas distintas de contracepção (mecânica e hormonal) iniciadas um mês antes do tratamento e suspensas três anos após o seu término.

8 TRATAMENTO

Inexiste cura para as ictioses congênitas; portanto, o tratamento tem por objetivo reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Os alvos do tratamento são a qualidade e a quantidade de escamas, a espessura da camada córnea, a inflamação da pele, a falha da barreira cutânea, as infecções secundárias, a obstrução de ductos anexiais e a rigidez da pele. Todos esses fatores geram os principais sintomas apresentados pelos pacientes: xerose, descamação, fissuras e erosões, queratodermia, eritema, prurido, hipoidrose e ectrópio.

O tratamento visa à hidratação, lubrificação, queratólise e modulação da diferenciação celular epidérmica. Podem ser utilizados cremes e loções emolientes, hidratantes ou queratolíticos tópicos (ácido salicílico 3%-6% isolado em óleo e vaselina ou associado a ureia). Infecções fúngicas e bacterianas são comuns e devem ser tratadas especificamente com antibióticos e antifúngicos tópicos ou sistêmicos.

As formas leves, como as ictioses comuns (vulgar e ligada ao X), podem ser geralmente controladas com cuidados tópicos, enquanto casos graves necessitam de terapia sistêmica. A acitretina é um derivado da vitamina A que pertence ao grupo dos retinoides, atua no controle da proliferação e diferenciação epidérmicas, sendo por isso utilizado nos casos de ictiose grave(7).

Devido à raridade da doença, a maior parte das evidências sobre a eficácia da acitretina nas ictioses é oriunda de séries de casos, a maioria composta por grupos heterogêneos, incluindo outras doenças relacionadas a defeitos da queratinização. Não há medidas de aferição de eficácia padronizadas, assim, os relatos de melhora clínica são avaliados pela equipe assistente e pelos pacientes, dependendo do estudo(4). Os efeitos adversos têm sua avaliação prejudicada pela heterogeneidade (tanto de doenças quanto de idade dos doentes) e pelo pequeno número de pacientes estudados.

Em 1991, um estudo avaliou a resposta clínica de acitretina em pacientes com doenças relacionadas à queratinização, entre elas ictioses congênitas, e mostrou resultados favoráveis com redução das escamas, do ectrópio e da intolerância ao calor(8).

Em 1994, um estudo com sete pacientes com ictiose lamelar avaliou a eficácia e a segurança de acitretina na dose de 35 mg/dia por 4 semanas, sendo essa dose reavaliada e modificada conforme tolerabilidade e eficácia. O seguimento foi mantido por aproximadamente 4 anos, evidenciando uma melhora significativa das lesões cutâneas. Os efeitos adversos (queilite, epistaxe e queda de cabelo) foram quantificados como moderados e, na maioria dos pacientes, necessitou-se apenas de redução da dose de acitretina(9).

Outro estudo avaliou os efeitos adversos em dois pacientes com eritrodermia ictiosiforme congênita em acompanhamento por 25 anos, tendo um deles utilizado acitretina por 8,5 anos consecutivos. Os efeitos adversos foram considerados leves, sem ocorrência de osteoporose. Foram relatadas alterações transitórias e assintomáticas de triglicérides(10).

Em uma série de casos com 29 pacientes com vários distúrbios da queratinização, a resposta clínica em pacientes com ictiose lamelar foi considerada moderada a excelente com redução de escamas e ectrópio(11).

No Brasil, foi realizado, em 2004, um estudo de série de casos com 10 crianças com ictiose lamelar e idades entre 18 meses e 12 anos para avaliar a segurança de acitretina em um ano de tratamento. Não foram observadas alterações laboratoriais. Em seis crianças nas quais foi realizada avaliação radiológica, houve alteração de idade óssea e o tratamento foi suspenso(12).

Em 2008, um estudo avaliou a eficácia e a segurança de acitretina em 28 crianças com doenças congênitas da queratinização (dessas, 19 tinham alguma forma de ictiose congênita). As idades variaram entre 1 e 13 anos (média de 7,6 anos), e o seguimento ocorreu por até 36 meses (média de 13,5 meses). Melhora clínica (maior que 90%) ocorreu em 82% dos pacientes em 2-4 semanas de tratamento. Em relação aos efeitos adversos, alterações no perfil lipídico ocorreram em cinco crianças e alterações nas transferases/transaminases hepáticas em seis crianças, mas foram transitórias e não foi necessária alteração de dose ou suspensão do tratamento. Nenhum paciente teve prejuízo no crescimento ou no monitoramento radiológico(13).

O único ensaio clínico duplo-cego encontrado comparou acitretina e liarozol (fármaco imidazólico bloqueador do metabolismo do ácido retinoico endógeno, não registrado no Brasil) com o objetivo de avaliar eficácia, tolerância e segurança. Um total de 32 pacientes adultos com ictiose congênita foram randomizados para receber liarozol 150 mg/dia ou acitretina 35 mg/dia por 12 semanas. Os resultados não mostraram diferença significativa em relação à eficácia tanto na avaliação da equipe quanto dos pacientes, e os efeitos adversos foram considerados leves a moderados em ambos os grupos(4).

Uma revisão sistemática publicada em 2013 não localizou outros ensaios clínicos comparando terapias sistêmicas além do estudo previamente descrito(14).

8.1 FÁRMACO

- Acitretina: cápsulas de 10 mg e 25 mg.
- Ácido salicílico: pomada a 5%.

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

ACITRETINA

- Adultos: a dose inicial diária é de 25-30 mg durante 2-4 semanas. A dose de manutenção deve ser estabelecida de acordo com a eficácia e a tolerabilidade. A dose máxima é de 75 mg/dia.
- Crianças: a dose em crianças é calculada pelo peso e é de 0,5-1,0 mg/kg/dia. A dose máxima é de 35 mg/dia(12). Uma vez obtida melhora clínica, a dose deve ser reduzida até a menor dose clinicamente eficaz.

Ácido salicílico

Deve ser aplicado nas lesões 1 vez/dia.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

As ictioses são doenças genéticas e incuráveis, e o tempo de tratamento não é bem definido. O seguimento em estudos chega a 36 semanas, mas se sabe que há pacientes em uso do medicamento há vários anos. Sugere-se reavaliar a resposta terapêutica a cada 6 meses e a intolerância antes, se necessário.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os benefícios do tratamento são melhora da descamação e redução das escamas e do ectrópio, maior elasticidade cutânea e maior tolerância ao calor, com tendência a melhora da sudorese. Os resultados são variáveis e dependem do tipo de ictiose, sendo as formas mais graves também de mais difícil resposta clínica.

8.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para evitar hipervitaminose A, não administrar concomitantemente vitamina A e outros retinoides. A acitretina reduz parcialmente a ligação proteica da fenitoína. Interações com tetraciclina podem provocar hipertensão intracraniana; já interações com o metotrexato podem provocar hepatite (ver item Critérios de Exclusão).

9 MONITORIZAÇÃO

Os efeitos adversos relacionados ao tratamento com a acitretina incluem queilite, alopecia, xerose, prurido, fragilidade cutânea, xeroftalmia, cegueira noturna, boca seca, paroníquia, parestesias, hiperlipidemia, cefaleia, pseudotumor *cerebri* (hipertensão intracraniana – mais comum quando associada a tetraciclina), náusea, dor abdominal, dor articular, mialgias e alterações de provas de função hepática. Em crianças, os retinoides podem causar alterações ósseas, como hiperostose, encurtamento de espaços intervertebrais, osteoporose, calcificação de tendões e ligamentos, adelgaçamento de ossos longos, reabsorção óssea, fechamento precoce das epífises e retardo no crescimento(12).

A hiperlipidemia é proporcional à dose de acitretina. O maior aumento é visto nos triglicérides (20%-40%), seguido de hipercolesterolemia [10%-30% às custas de VLDL (*very low density lipoprotein*) e LDL (*low density lipoprotein*)] e redução de HDL em até 40% dos casos(15). Na monitorização do tratamento, o perfil lipídico [colesterol total, HDL (*high density lipoprotein*) e triglicérides] e a glicemia de jejum devem ser monitorados a cada 2-4 semanas nas primeiras 8 semanas e, após, a cada 3 meses.

Pelo risco de pancreatite, a acitretina deve ser interrompida se os triglicerídeos alcançarem níveis próximos a 800 mg/dL. Os pacientes que apresentarem hiperlipidemia durante o tratamento devem ser tratados com dieta e fármacos para sua condição, e deve ser considerada redução da dose de acitretina. Pacientes com triglicerídeos superiores a 400 mg/dL devem ser encaminhados para investigação de outras causas associadas (consumo de álcool, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes e hipotireoidismo, entre outros). As transferases/transaminases hepáticas séricas devem ser medidas a cada 2-4 semanas nos primeiros 2 meses de tratamento e, após, a cada 3 meses. Elevações leves dos níveis dessas enzimas são comuns. Se os níveis excederem duas vezes o limite normal, recomenda-se aumentar a frequência das suas dosagens para coletas semanais procedendo-se a ajustes de dose conforme necessário para manter os níveis dentro da normalidade; se excederem três vezes o limite superior da normalidade, a acitretina deve ser suspensa. No caso de a bilirrubina total for superior a 3 mg/dL ou a ALT/TGP (alaninoaminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica) estiver acima de 200 UI/L, deve-se suspender o tratamento(16,17) e solicitar a avaliação por um gastroenterologista. Em se tratando de doença grave, e havendo refratariedade a todas as outras terapias, pode-se decidir pela tentativa de continuidade da acitretina, em conjunto com o gastroenterologista; nesta situação uma biópsia hepática pode ser necessária e monitorização rigorosa deve ser realizada(15,16,17).

Em crianças, o monitoramento radiológico inicial é importante para avaliar alterações ósseas e consiste em exame radiológico da coluna cervical e lombar, ossos longos, mãos e punhos para idade óssea(12). Não se recomendam radiografias seriadas pelo risco associado à exposição à radiação na infância, mas se recomenda observar a curva de crescimento e repetir a investigação em pacientes com alterações nessa curva que sugiram retardo de crescimento ósseo. Em caso de alteração do crescimento, a manutenção ou a suspensão do tratamento deve ser avaliada considerando o risco-benefício. Em adultos, recomenda-se apenas investigação de pacientes sintomáticos(15,16).

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Após suspensão ao tratamento, a anticoncepção das mulheres em idade fértil deve ser mantida por três anos.

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 da dose prescrita e dispensada, a adequação do uso do medicamento e o 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.

Devem ser observadas as normas para dispensação de acitretina estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O fornecimento do medicamento a crianças deve ser vinculado a uma receita atualizada com dose adequada ao peso corporal.

12 CENTROS DE REFERÊNCIA

Pacientes com ictiose hereditária devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste das doses conforme necessário e o controle de eventos adversos.

13 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatório informar o paciente ou seu responsável legal sobre potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

14 REFERÊNCIAS

1. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen F, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
2. Vahlquist A, Gånemo A, Virtanen M. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(1):4-14.
3. DiGiovanna JJ, Robinson-Bostom L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(2):81-95.
4. Verfaillie CJ, Vanhoutte FP, Blanchet-Bardon C, van Steensel MA, Steijlen PM. Oral liaroazole vs. acitretin in the treatment of ichthyosis: a phase II/III multicentre, double-blind, randomized, active-controlled study. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):965-73.
5. Elder D. *Histopatologia da Pele de Lever - Manual e Atlas.* Barueri: Editora Manole Ltda; 2001.
6. Bruckner-Tuderman L, Sigg C, Geiger JM, Gilardi S. Acitretin in the symptomatic therapy for severe recessive x-linked ichthyosis. *Arch Dermatol.* 1988;124(4):529-32.
7. Choate K, Dyer JA, Corona R, editors. Overview of the inherited ichthyoses [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 20/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-inherited-ichthyoses>
8. Blanchet-Bardon C, Nazzaro V, Rognin C, Geiger JM, Puissant A. Acitretin in the treatment of severe disorders of keratinization. Results of an open study. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(6 Pt 1):982-6.
9. Steijlen PM, Van Dooren-Greebe RJ, Van de Kerkhof PC. Acitretin in the treatment of lamellar ichthyosis. *Br J Dermatol.* 1994;130(2):211-4.
10. Macbeth AE, Johnston GA. Twenty-one years of oral retinoid therapy in sibs with nonbullous ichthyosiform erythroderma. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(2):190-1.
11. Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ, Harper JL. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol.* 1996;134(6):1023-9.
12. Brito MF, Sant'Anna IP, Figueiroa F. Evaluation of the side effects of acitretin on children with ichthyosis - a one-year study. *An Bras Dermatol.* 2004;79(3):283-8.
13. Zhang XB, Luo Q, Li CX, He YQ, Xu X. Clinical investigation of acitretin in children with severe inherited keratinization disorders in China. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(4):221-8.
14. Hernández-Martin A, Aranegui B, Martín-Santiago A, García-Doval I. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):544-49.e8.
15. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol.* 2010;162(5):952-63. 16. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Acitretin in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(6):759-71.

17. 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(3):451-85.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**ACITRETINA**

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento **acitretina**, indicado para o tratamento das ictioses. Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve). Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora da descamação e redução das escamas,
- maior elasticidade cutânea e
- maior tolerância ao calor com tendência a melhora da sudorese.

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

- medicamento contraindicado na gestação ou em mulheres planejando engravidar;
- medicamento contraindicado em casos de alergia ao fármaco, à vitamina A e seus derivados;
- os efeitos adversos incluem dores musculares, dores nas articulações, dores de cabeça, náusea, 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 e elevação do colesterol e triglicérides no sangue. Os efeitos mais raros incluem cheiro anormal e alergias na pele, inflamação da garganta, inflamação do pâncreas (pancreatite) e inflamação do fígado (hepatite);
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que esse 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 sendo atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

Local:	Data: / /	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
<hr/>		
<u>Assinatura do paciente ou do responsável legal:</u>		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
<hr/>		
<u>Assinatura e carimbo do médico</u>		
Data: / /		

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Roberto Eduardo Schneiders (DAF)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Edison Vieira de Melo Junior
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

Gabriela Maldonado
Ana Maria Costa Pinheiro Sampaio
Gladys Aires Martins
Maria Angélica Pires Ferreira
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



Insuficiência adrenal primária – Doença de Addison

RETIFICAÇÃO

Na Portaria nº 1170/SAS/MS, de 19 de novembro de 2015, publicada no Diário Oficial da União – DOU nº 222, de 20 de novembro de 2015, seção 1, página 83,

ONDE SE LÊ:

Insuficiência Adrenal Congênita.

LEIA-SE:

Insuficiência Adrenal Primária.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1170, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Adrenal Congênita.

.O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a insuficiência adrenal primária no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Insuficiência Adrenal Congênita.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da insuficiência adrenal congênita, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da insuficiência adrenal congênita.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 15/SAS/MS, de 15 de janeiro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 11, de 18 de janeiro de 2010, seção 1, páginas 108-110.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

INSUFICIÊNCIA ADRENAL PRIMÁRIA – DOENÇA DE ADDISON

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Como fontes de busca de artigos foram consultadas as bases de dados MEDLINE/PubMed e Embase e livros-texto de medicina/endocrinologia.

Busca na base de dados MEDLINE/PubMed (acesso em 14/11/2009): utilizou-se como estratégia os termos “Addison Disease”[Mesh] e “Diagnosis”[Mesh] e “Therapeutics”[Mesh] e restringiu-se a pesquisa para artigos em humanos, o que resultou em 107 artigos. Busca adicional, utilizando-se a estratégia de busca “Addison Disease”[Mesh] e restringindo-se a pesquisa para artigos em humanos, sob os tópicos “Clinical Trial”, “Meta-Analysis”, “Practice Guideline” e “Randomized Controlled Trial”, resultou em 52 artigos.

Busca na base de dados Embase (acesso em 14/11/2009): utilizou-se como estratégia os termos ‘Addison disease’/exp e ‘diagnosis’/exp e ‘drug therapy’/exp, restringindo-se a pesquisa para artigos em humanos, o que resultou em 149 artigos. Busca adicional, utilizando-se a estratégia de busca ‘Addison disease’/exp restringindo-se para artigos em humanos, sob os tópicos [controlled clinical trial]/lim ou [meta analysis]/lim ou [randomized controlled trial]/lim ou [systematic review]/lim, resultou em 38 artigos.

Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de relevância para a elaboração do protocolo, foram incluídos no texto. Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados testando mineralocorticoide ou glicocorticoides contra placebo ou glicocorticoides contra outros glicocorticoides. Portanto, foram selecionados os primeiros estudos de séries de casos, coortes de pacientes com insuficiência adrenal primária e revisões não sistemáticas sobre o assunto.

Foram consultados também o UpToDate versão 17.2 e livros-textos de endocrinologia.

A fim da atualização do presente Protocolo, em 09/12/2014 foi realizada nova busca na literatura com os critérios de inclusão originalmente empregados.

Na base MEDLINE/PubMed foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia “Addison Disease”[Mesh] AND “Diagnosis”[Mesh] com os filtros ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise, revisão sistemática, humanos. Nessa busca foram localizados seis estudos, dos quais três foram incluído neste Protocolo. A segunda busca foi realizada com os termos “Addison Disease”[Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh] e com os mesmos limites da busca anteriormente descrita. Nessa busca foram localizados 11 estudos, dois quais foram incluídos neste PCDT (três estudos já haviam sido incluídos em busca anterior).

Na base Embase também foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia ‘addison disease’/exp AND ‘diagnosis’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py. Nessa busca foram identificados três estudos; nenhum foi incluído neste Protocolo. A segunda busca utilizou a estratégia ‘addison disease’/exp AND ‘therapy’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py. Essa busca identificou 11 estudos; nenhum foi incluído na revisão deste Protocolo.

Também foi realizada uma busca por revisões sistemáticas da Cochrane com o termo “Addison Disease” no título, resumo ou palavras-chave, não havendo recuperação de nenhuma revisão completa.

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, avaliando métodos de tratamento alternativos ou técnicas ou produtos não aprovados no Brasil, com graves problemas metodológicos ou resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em nova recomendação. Foi ainda consultada a base de dados UpToDate versão 19.3.

Ao todo, incluem-se 30 referências neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A insuficiência adrenal primária (doença de Addison) corresponde à insuficiência do córtex da glândula adrenal em produzir os hormônios cortisol (um glicocorticoide) e aldosterona (um mineralocorticoide). É considerada uma doença rara, com prevalência entre 0,45-11,7 casos por 100.000 habitantes(1-3). Após a introdução de terapia antituberculosa eficaz, a autoimunidade tornou-se a principal causa de insuficiência adrenal primária em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos e na Europa, a adrenalite autoimune é responsável por 68%-94% dos casos(4,5). No Brasil, estudo realizado em São Paulo demonstrou que a etiologia autoimune é a mais prevalente (39%), seguida de paracoccidiodomicose (28%), tuberculose (11%) e adrenoleucodistrofia (7,3%)(6). Outras causas de insuficiência adrenal primária são infecções virais, histoplasmoze, neoplasias malignas metastáticas, hemorragia adrenal, medicamentos e hiperplasia adrenal congênita (consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hiperplasia Adrenal Congênita)(4).

A manifestação da doença pode ocorrer de forma aguda ou crônica, dependendo da velocidade com que a perda de córtex adrenal funcional ocorre. As manifestações da forma crônica podem ser inespecíficas, ocasionando o retardo no diagnóstico da doença. Frequentemente, o próprio diagnóstico da insuficiência adrenal é realizado durante uma crise de insuficiência adrenal aguda, chamada crise addisoniana.

A crise addisoniana é ocasionada pela repentina falha na produção de esteroides adrenais (cortisol e aldosterona), que pode ser decorrente de algum fator de estresse, como infecções, traumas, cirurgias ou outros fatores(6, 7). A crise pode pôr a vida em risco, quando não tratada.

O diagnóstico precoce e o tratamento medicamentoso adequado são fundamentais para salvar a vida dos pacientes com insuficiência adrenal primária. Além disso, o diagnóstico tardio parece ser o principal determinante da qualidade de vida desses pacientes (8, 9).

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)

- E27.1 - Insuficiência adrenocortical primária
- E27.4 - Outras insuficiências adrenocorticais e as não especificadas

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Para que a insuficiência adrenal primária se manifeste, 90% do tecido funcional do córtex adrenal deve estar comprometido. Pacientes com a forma crônica (com instalação insidiosa da perda de função adrenal) têm, inicialmente, manifestações mais sutis das deficiências hormonais.

A apresentação clínica da insuficiência adrenal aguda resulta principalmente do déficit mineralocorticoide, sendo dominada pela hipotensão ou pelo choque hipotensivo. Esse choque é principalmente causado pela depleção de sódio e de volume plasmático, mas o excesso de prostaglandinas (prostaciclina) e a diminuição da resposta a norepinefrina e angiotensina II podem agravar o colapso circulatório(10).

Entretanto, tanto pacientes com apresentação aguda quanto aqueles com a forma crônica tendem a apresentar deficiência de corticoides adrenais.

As manifestações clínicas mais comuns são dor abdominal, fraqueza, emagrecimento, hiperpigmentação cutânea, hipotensão postural, hiperpotassemia, hiponatremia, acidose metabólica, anemia e eosinofilia(5,11). Todavia, tais manifestações podem ser inespecíficas, ocasionando retardo do diagnóstico(6,11).

As manifestações clínicas na forma aguda caracterizam-se por hipoglicemia, respiração fraca e curta, febre, taquicardia, náusea, vômitos, cefaleia, dor abdominal inespecífica, diarreia, desidratação, hipovolemia, obnubilação (ofuscação da vista) e sonolência. Pode ocorrer hipotensão refratária a fluidoterapia e vasopressores, choque, inconsciência e coma (6).

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de insuficiência adrenal primária pode ser feito apenas com dosagens séricas basais de cortisol, que vai estar reduzido, e de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que, compensatoriamente, aumenta(11-13). Na presença de ACTH elevado, níveis séricos basais de cortisol abaixo de 3 mcg/dL já indicam a presença de insuficiência adrenal, enquanto níveis acima de 16 mcg/dL excluem esse diagnóstico.

Se houver dificuldade na interpretação ou realização do ACTH sérico, pode ser realizado teste de estímulo com 250 mcg de ACTH por via endovenosa (EV) ou intramuscular (IM), com dosagens de cortisol sérico aos 30 e 60 minutos após a injeção. No teste de estímulo com ACTH, um valor de cortisol sérico acima de 18 mcg/dL afasta o diagnóstico. Alternativamente, o diagnóstico pode ser feito por meio de dosagens da atividade da renina (aumentada) e da aldosterona (baixa)(12).

Outros exames que podem estar alterados nos pacientes com insuficiência adrenal primária são os níveis séricos de eletrólitos. O sódio em geral encontra-se baixo (hiponatremia) e o potássio pode estar elevado (hiperpotassemia), porém a presença das duas alterações nem sempre é observada. Além disso, cerca de 10%-20% dos pacientes apresentam hipercalcemia no momento do diagnóstico(13).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com quadro clínico sugestivo e que apresentarem diagnóstico laboratorial de insuficiência adrenal, segundo um dos critérios abaixo:

- dosagem de cortisol abaixo de 3 mcg/dL e de ACTH acima 45 pg/mL; ou
- dosagem de cortisol abaixo de 18 mcg/dL após teste de estímulo com 250 mcg de ACTH (por via EV ou IM); ou
- dosagem de renina plasmática acima do valor de referência e aldosterona no limite inferior ou abaixo do valor de referência.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem:

- dosagem de cortisol abaixo de 3 mcg/dL, com ACTH abaixo de 45 pg/mL ou sem dosagem de ACTH concomitante; ou
- contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados.

7 CASOS ESPECIAIS

Em gestantes, para evitar a exposição fetal excessiva aos glicocorticoides, o tratamento é realizado preferencialmente com medicamento metabolizável pela placenta (p. ex.: prednisona, prednisolona ou hidrocortisona). Devido ao aumento da necessidade de corticoide na gravidez, sugere-se que nesse período sejam utilizadas doses um pouco mais elevadas de glicocorticoide (cerca de 7,50 mg/dia de prednisona ou prednisolona)(14). A utilização de hidrocortisona como tratamento de manutenção é uma exceção, sendo usada apenas para pacientes sem condições de via oral. A dose EV/IM de manutenção é de aproximadamente 20 mg/dia.

Na indução do parto, o uso de hidrocortisona em dose de estresse deve ser considerado (200-300 mg/dia em duas a quatro aplicações ao dia).

8 TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com insuficiência adrenal primária tem por objetivo suprir a deficiência de glicocorticoides e mineralocorticoides. Devido à falta de ensaios clínicos randomizados com desfechos clínicos, a prescrição de glicocorticoide e fludrocortisona é baseada em séries de casos de pacientes com a doença(6, 15). O tratamento de reposição de glicocorticoide deve ter posologia prática, mimetizando o ritmo circadiano de secreção do cortisol e minimizando assim os efeitos adversos.

As buscas realizadas nas bases de dados MEDLINE e Embase não identificaram comparações diretas entre os diferentes esquemas de reposição de glicocorticoide no tratamento da insuficiência adrenal primária.

No tratamento crônico, a preferência é pelo uso de prednisona ou prednisolona, glicocorticoides com pequeno efeito mineralocorticoide e menor incidência de miopatia do que os glicocorticoides fluorados (como a dexametasona)(16).

O tratamento com glicocorticoide deve ser feito com a menor dose possível para manter o controle de sintomas. Muitos pacientes conseguem controle satisfatório dos sintomas com doses de 2,5 a 3,75 mg/dia de prednisona ou prednisolona.

O ajuste da dose dos glicocorticoides deve considerar situações de estresse, nas quais a dose deve ser duplicada ou triplicada. Essas situações ocorrem nos casos de doença febril (temperatura igual ou acima de 38,5 °C), gastroenterite com desidratação, parto normal ou operação cesariana, cirurgia acompanhada de anestesia geral e grandes traumas. Não é recomendado o uso de doses maiores de glicocorticoide em estresse emocional e antes de exercício físico. Os pacientes devem evitar jejum durante doenças agudas; suplementação de glicose e eletrólitos deve ser indicada devido ao risco de hipoglicemia e de desequilíbrio hidroeletrólítico.

O uso da fludrocortisona como medicamento mineralocorticoide em associação aos glicocorticoide é baseado em relatos de casos que demonstraram a efetividade daquele medicamento em salvar a vida dos pacientes com insuficiência adrenal primária(15). O papel da fludrocortisona como tratamento padrão de insuficiência adrenal primária data do primeiro relato do uso desse medicamento, publicada em 1955 por Dr. Hamwi et al.(17). Em outro estudo, o uso da então recém sintetizada fludrocortisona(18) em uma série de 10 pacientes mostrou claramente o benefício e a efetividade clínica e laboratorial do uso do medicamento para a insuficiência adrenal primária.

Os pacientes que apresentarem manifestação aguda devem receber tratamento intra-hospitalar objetivando corrigir os distúrbios hidroeletrolíticos, metabólicos e hormonais(13). A infusão de solução salina deve ser tão rápida quanto o estado cardiovascular permita(7).

Nestes casos, a reposição hormonal deve ser feita com hidrocortisona EV nas seguintes doses:

- Dose de ataque: para recém-nascidos 20 mg EV; para lactentes e pré-escolares, 50 mg EV; para escolares, adolescentes e adultos, 100 mg EV.
- Dose de manutenção: após a dose de ataque, a hidrocortisona deverá ser mantida na dose de 50-100 mg/m² de superfície corporal/dia EV, em administração contínua.

Após melhora clínica, com adequada hidratação e boa perfusão periférica, a reposição de glicocorticoide deverá ser administrada por via oral e deve-se iniciar a reposição de mineralocorticoide. Como a hidrocortisona apresenta atividade glico e mineralocorticoide na dose preconizada para situações de crise adrenal, não é necessária a manutenção do uso de fludrocortisona concomitante à hidrocortisona EV/IM.

Além do cortisol e da aldosterona, a glândula adrenal normalmente funcionante também produz andrógenos. O principal andrógeno sintetizado pela adrenal é a deidrohepiandrosterona (DHEA). A base teórica dá suporte à proposição de tratamento com DHEA para pacientes com doença de Addison. Apesar de resultados promissores em dois ensaios clínicos randomizados de curta duração com poucos pacientes, que mostraram melhora na qualidade de vida dos pacientes com insuficiência adrenal tratados com DHEA(19, 20), estudos com maior número de pacientes e com seguimento de mais longa duração (um ano de seguimento) mostraram que os benefícios da suplementação de DHEA em pacientes com insuficiência adrenal são limitados(21), necessitando ainda estudos para justificar sua recomendação.

Recentemente têm sido estudados diferentes esquemas de administração de glicocorticoides, em especial de hidrocortisona. Em um primeiro ensaio clínico, 15 pacientes foram randomizadas para uso de hidrocortisona duas vezes por dia ou quatro vezes por dia. O desfecho de interesse foi o controle da doença (medido pelo nível sérico de ACTH). O grupo que utilizou o medicamento quatro vezes por dia apresentou melhor controle e uma tendência a melhores resultados em questionários de qualidade de vida(22).

Um segundo ensaio clínico randomizado testou se a administração contínua de hidrocortisona através de bomba de infusão atingia melhor controle (medido pelo nível sérico de ACTH) quando comparada com o uso de hidrocortisona por via oral três vezes por dia. Os pacientes que utilizaram a bomba de infusão apresentaram melhor controle da insuficiência adrenal primária, avaliado por meio de medidas de ACTH e de outros diversos marcadores. Apesar disso, o significado clínico dessa intervenção ainda permanece incerto, apesar de o estudo ter demonstrado também melhora em questionário de qualidade de vida(23). A indicação rotineira dessa tecnologia necessita de estudos maiores e com maior tempo de seguimento, que possibilitem a avaliação do seu real impacto sobre desfechos clínicos.

8.1. FÁRMACOS

Glicocorticoides

- Dexametasona: elixir de 0,1 mg/mL; comprimido de 4 mg; solução injetável de 4 mg/ml.
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg.
- Prednisolona: solução oral de 1,34 mg/mL de fosfato sódico de prednisolona (equivalente a 1 mg de prednisolona base) e 4,02 mg/mL de fosfato sódico de prednisolona (equivalente a 3 mg de prednisolona base).
- Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg.

Mineralocorticoide

- Fludrocortisona: comprimido de 0,1 mg.

A Tabela 1 indica as potências biológicas dos esteroides sintéticos em relação ao cortisol.

TABELA 1 - Potências biológicas relativas dos esteroides sintéticos em relação ao cortisol.

ESTEROIDE	ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA (16)	RETENÇÃO SALINA(8)	SUPRESSÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE(16)
Cortisol/hidrocortisona	1	1	1
Fludrocortisona	12	125	12
Prednisona	3	0,8	4
Prednisolona	3	0,8	4
Dexametasona	26	0	17

Nota: A produção diária de cortisol é estimada em 7-9 mg/m² em neonatos(24), 6-7 mg/m² em crianças e adolescentes(25) e 10-15 mg em adultos(26).

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Dexametasona: administrada por via oral, IM ou EV, em dose única diária:

Dose inicial em crianças: 0,27 mg/m²/dia(27).

Dose inicial em adultos: 0,25-0,75 mg/dia.

Prednisona: administrada por via oral, em dose única diária:

Dose inicial em crianças: 2,5-4 mg/m²/dia(28).

Dose inicial em adultos: 2,5-7,5 mg/dia.

Prednisolona: administrada por via oral, em dose única diária:

Dose inicial em crianças: 2-3 mg/m²/dia(28,29).

Dose inicial em adultos: 2,5-7,5 mg/dia.

Hidrocortisona: administrada por via IM ou EV:

Dose inicial em crianças: 12-18 mg/m²/dia divididas em duas a quatro aplicações (em estresse/crise adrenal 60-100 mg/m² /dia).

Dose inicial em adultos: 20 mg/dia divididas em duas a quatro aplicações (em estresse/crise adrenal 200-300 mg/dia).

Fludrocortisona: administrada por via oral, em dose única diária:

Crianças: 0,1 mg/dia (podendo variar de 0,05-0,3 mg/dia).

Adultos: 0,1 mg/dia (podendo variar de 0,05-0,4 mg/dia).

A dose de manutenção é normalmente de 0,1 mg/dia.

A Tabela 2 mostra a equivalência e o número de doses, a meia-vida e as vias de administração dos glicocorticóides.

TABELA 2 - Glicocorticoides usados no tratamento da insuficiência adrenal primária

ESTEROIDE	DOSE-EQUIVALENTE EM CRIANÇAS (MG/M2/DIA) (28)	DOSE-EQUIVALENTE EM ADULTOS (MG/DIA)(16)	DOSES AO DIA	MEIA-VIDA (HORAS) (16)	VIAS DE ADMINISTRAÇÃO
Hidrocortisona	12-18	20	2-4	12	EV, IM.
Prednisona	2,5-4	2,5-7,5	1	12-36	VO
Prednisolona	2-3	2,5-7,5	1	12-36	VO
Dexametasona	0,27	0,25-0,75	1	>48	EV, IM, VO.

EV = endovenoso; IM = intramuscular; VO = via oral.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento com glicocorticoide e mineralocorticoide deve ser feito por toda a vida.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento melhora os sintomas de deficiência glicocorticoide e mineralocorticoide, melhora a qualidade de vida dos doentes e reduz complicações relacionadas à insuficiência adrenal. O tratamento da insuficiência adrenal primária é considerado life-saving para a condição.

9 MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento dos pacientes com insuficiência adrenal primária (doença de Addison) deve ser feito preferencialmente por endocrinologista, com intervalo entre consultas de 2 a 6 meses. Em todas as consultas, deve-se levar em consideração os dados clínicos e de exames laboratoriais. Para acompanhamento da reposição de mineralocorticoide, devem ser dosados renina plasmática, sódio e potássio. O objetivo do tratamento é normalizar os níveis de sódio (135-145 mEq/L) e potássio (3,5-5,5 mEq/L) e não suprimir a renina, mantendo a pressão arterial normal. Supressão de renina ou presença de hipertensão podem indicar excesso de mineralocorticoide, sendo necessária revisão da dose de fludrocortisona.

A reposição com glicocorticoide não deve ser monitorada por meio de exames complementares (dosagem de ACTH e cortisol), sendo feita por avaliação clínica(13). É importante que em todas as consultas sejam avaliados sinais clínicos de excesso de glicocorticoide, como fragilidade capilar, presença de giba, estrias violáceas, fâcies de lua cheia, fraqueza muscular proximal e hipertensão. O excesso de glicocorticoide (supertratamento) tem impacto negativo, podendo levar a osteoporose, miopatia, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mélico, esteato-hepatite, infecções oportunistas, catarata e prejuízo ao crescimento de crianças(16). O impacto do tratamento com doses de reposição adequadas de glicocorticoide não parece afetar a densidade mineral óssea a longo prazo(30).

É fundamental, para o caso de necessidade de atendimento médico emergencial nas crises agudas, que todo paciente com insuficiência adrenal porte consigo identificação (pulseira, corrente ou cartão) que informe a sua condição e que contenha contatos de emergência.

10 REGULAÇÃO, CONTROLE E 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.

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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

O TER é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF).

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(6):757-61.
2. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J*. 1997;73(859):286-8.
3. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1762.
4. Falorni A, Laureti S, De Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G, et al. Italian addison network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1598-604.
5. Nerup J. Addison's disease--clinical studies. A report fo 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1974;76(1):127-41.
6. Silva RC, de Castro M, Kater CE, Cunha AA, Moraes AM, de Alvarenga DB, et al. [Primary adrenal insufficiency in adults: 150 years after Addison]. *Arq Bras Endocrinol Metabo*. 2004;48(5):724-38.
7. de Castro M, Elias LL. Insuficiência Adrenal Crônica e Aguda. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2003;36:375-9.
8. Stewart PM. The Adrenal Cortex. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 491-551.
9. Meyer G, Hackemann A, Penna-Martinez M, Badenhop K. What affects the quality of life in autoimmune Addison's disease? *Horm Metab Res*. 2013;45(2):92-5. Epub 2013 Jan 15.
10. Alves M, Souto SB, Neves C, Carvalho Braga D, Medina JL. Protocolo de diagnóstico e tratamento de insuficiência supra-renal aguda. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2008;1:23-9.
11. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab*. 1985;14(4):947-76.

12. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(1):259-64.
13. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014;275(2):104-15. Epub 2013 Dec 16.
14. Ambrosi B, Barbetta L, Morricone L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(7):698-702.
15. Oki K, Yamane K. Therapies for adrenal insufficiency. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(9):1283-91.
16. Trikudanathan S, McMahon GT. Optimum management of glucocorticoid-treated patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(5):262-71. Epub 2008 Mar 18.
17. Hamwi GJ, Goldberg RF. Clinical use of fludrocortisone acetate; preliminary report. *J Am Med Assoc.* 1955;159(17):1598-601.
18. Liddle GW, Pechet MM, Bartter FC. Enhancement of biological activities of corticosteroids by substitution of halogen atoms in 9 alpha position. *Science.* 1954;120(3117):496-7.
19. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1999;341(14):1013-20.
20. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4650-6.
21. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):400-9. Epub 2007 Nov 13.
22. Ekman B, Bachrach-Lindström M, Lindström T, Wahlberg J, Blomgren J, Arnqvist HJ. A randomized, double-blind, crossover study comparing two- and four-dose hydrocortisone regimen with regard to quality of life, cortisol and ACTH profiles in patients with primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):18-25.
23. Oksnes M, Björnsdóttir S, Isaksson M, Methlie P, Carlsen S, Nilsen RM, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of Addison's disease: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1665-74. Epub 2014 Feb 11.
24. Metzger DL, Wright NM, Veldhuis JD, Rogol AD, Kerrigan JR. Characterization of pulsatile secretion and clearance of plasma cortisol in premature and term neonates using deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(2):458-63.
25. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr.* 1990;117(6):892-6.
26. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(1):39-45.
27. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics.* 2000;106(4):767-73.

28. Kater CE. Hiperplasia adrenal congênita: como diagnosticar e tratar. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, Cavalcanti N, Lyra R, Moura E, et al., editores Endocrinologia Clínica. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 451-8.
29. Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. *J Pediatr*. 2003;143(3):402-5.
30. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):85-92. Epub 2011 Oct 12.

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Luciana Costa Xavier (DAF)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Roberto Eduardo Schneiders (DAF)
Tacila Pires Mega (DGITS)

COLABORADORES

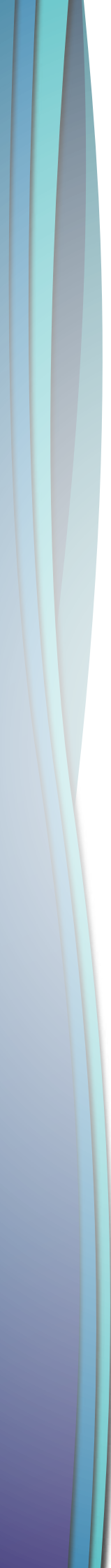
Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Tacila Pires Mega
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Edison Vieira De Melo Junior
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

José Miguel Dora
Rafael Selbach Scheffel
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral





Insuficiência Pancreática Exócrina

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 112, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Pancreática Exócrina.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre reposição enzimática para tratamento da insuficiência pancreática exócrina no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Insuficiência Pancreática Exócrina.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da insuficiência pancreática exócrina, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 57/SAS/MS, de 29 de janeiro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 21, de 1º de fevereiro de 2010, seção 1, páginas 72 e 73.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a edição de 2010 deste Protocolo, foram realizadas buscas nas bases descritas abaixo. Foram avaliados todos os estudos disponíveis nas bases descritas, tendo sido selecionadas para avaliação meta-análises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até a data limite de 01/10/2009.

Na base MEDLINE/PubMed, utilizando-se a estratégia “*“Pancreatitis, Chronic”*[Mesh] AND Humans OR *Meta-Analysis* OR *Randomized Controlled Trial*”, foram localizados 15 artigos, sendo que apenas um se referia a medicamentos registrados na ANVISA.

Na biblioteca Cochrane, foi utilizado o termo de busca “*Pancreatitis, Chronic*”. Também foram utilizados na revisão os principais livros-texto de gastroenterologia, referências de ensaios clínicos constantes nesses livros e a base eletrônica *UpToDate*.

Em 21/11/2014, foi realizada atualização da busca na literatura. Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia “*“Pancreatitis, Chronic”*[Mesh] *Filters activated: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Publication date from 2009/10/01, Humans*”, resultando em 45 estudos. Desses, quatro foram selecionados para leitura na íntegra.

Na base Embase, utilizando-se a estratégia “*“chronic pancreatitis’/exp AND ([randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim)”* obtiveram-se 114 resultados. Quatro foram selecionados.

Na biblioteca Cochrane, por meio da estratégia “*“chronic pancreatitis” in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews’, 2009-2014*” foram obtidos quatro resultados; uma revisão foi selecionada.

Foram excluídos estudos com delineamento aberto e com duração inferior a 4 semanas. Foram também consultados os capítulos sobre o tema da publicação eletrônica *UpToDate@* versão 19.2. A atualização da busca na literatura resultou na inclusão de três novas referências.

2 INTRODUÇÃO

A digestão e a absorção dos alimentos ingeridos são processos complexos que envolvem pelo menos três fases. A primeira é a fase luminal, em que os alimentos são digeridos na luz do tubo digestivo por enzimas presentes em secreções ou na borda em escova do epitélio intestinal. A segunda fase é a absorptiva, em que há fluxo dos nutrientes da luz do tubo digestivo para o meio interno. Na terceira fase, os nutrientes alcançam a circulação sanguínea (1). O pâncreas exerce papel fundamental na fase luminal da digestão, pois secreta para a luz intestinal diversas enzimas fundamentais para essa fase. Há grande reserva funcional, daí a má absorção de gordura e proteínas não ser aparente até que pelo menos 90% da função pancreática esteja perdida (2).

A principal causa de deficiência pancreática exócrina não genética é a pancreatite crônica. Outras causas menos frequentes são os tumores pancreáticos, quando causam obstrução do ducto pancreático, e as pancreatectomias totais ou subtotais. A incidência anual da pancreatite crônica tem sido estimada entre 2 e 9 casos por 100.000 habitantes por ano (3).

O quadro clínico típico da má absorção é a presença de esteatorreia (fezes claras, acinzentadas, volumosas, com cheiro forte, algumas vezes com gotas de gordura visíveis), associada à perda de peso a despeito de uma ingestão nutricional adequada (2). Alguns raros casos apresentam deficiências de vitaminas lipossolúveis, especialmente da vitamina D, com possibilidade de desenvolvimento de osteopenia e osteoporose (4).

O objetivo do tratamento é o controle dos sintomas, principalmente da esteatorreia e da desnutrição. A normalização completa da absorção de gorduras é de difícil alcance na prática clínica, não oferece benefícios adicionais e não depende apenas do aumento progressivo da dose de enzimas (5). A insuficiência pancreática causa dificuldades na digestão de proteínas e carboidratos, mas o principal problema é a digestão das gorduras alimentares. Portanto, a reposição de lipase em casos de má absorção de origem pancreática normalmente é suficiente para a melhora dos sintomas de má absorção descritos acima, embora a maioria das apresentações comerciais incluam amilase e protease junto com a lipase.

Os suplementos enzimáticos são normalmente inativados pelo pH ácido no estômago ou destruídos por proteases. Para superar esse problema, existem duas alternativas. A primeira é a associação de enzimas pancreáticas com a supressão da acidez gástrica, por meio de antagonistas dos receptores H₂ ou de inibidores da bomba de prótons (2). A segunda é a utilização de enzimas pancreáticas preparadas para dissolução entérica. Em casos refratários, as duas medidas podem ser utilizadas em conjunto.

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.

Pacientes com insuficiência pancreática exócrina secundária à fibrose cística devem ser tratados de acordo com o Protocolo e Diretrizes Terapêuticas de Fibrose Cística - Enzimas Pancreáticas, do Ministério da Saúde.

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

- K86.0 Pancreatite crônica induzida pelo álcool;
- K86.1 Outras pancreatites crônicas;
- K90.3 Esteatorreia pancreática.

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de esteatorreia é clínico e laboratorial. Os exames laboratoriais mais comuns são a dosagem da excreção fecal de gorduras em 72 horas e a pesquisa qualitativa da gordura fecal (com a coloração de Sudan III). O primeiro teste está em desuso, pois é difícil de ser executado e porque a quantidade de gordura ingerida pelo paciente precisa ser quantificada por pelo menos 6 dias.

Vários exames podem servir como diagnóstico de pancreatite crônica. Devido às diferenças de sensibilidade e especificidade, além das diferenças de complexidade e risco para o paciente, sugere-se uma abordagem diagnóstica racional na investigação da pancreatite crônica (6). A avaliação deve iniciar por uma radiografia simples de abdômen, em que a presença de calcificações no parênquima pancreático é diagnóstica de pancreatite crônica. Recomenda-se ainda a realização de uma ultrassonografia abdominal, que serve tanto para investigação diagnóstica quanto para exclusão de complicações. Se as radiografias simples de abdômen e a ultrassonografia não forem diagnósticas, sugere-se a realização de tomografia computadorizada abdominal se a suspeita clínica for muito forte.

Uma minoria dos casos com pancreatite crônica apresenta radiografia simples de abdômen, ultrassonografia e tomografia computadorizada normais. Nesses casos, pode ser necessária a realização de exames adicionais, como a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) ou ultrassonografia endoscópica (6). Como a CPER apresenta uma taxa de até 5% de complicações, ela tem sido substituída pela ressonância magnética de vias biliares. Esse é um método diagnóstico não invasivo, capaz de visualizar a morfologia dos ductos e do parênquima pancreáticos. No entanto, a CPER e a ressonância magnética de vias biliares não conseguem diagnosticar pancreatites crônicas sem anormalidades ductais significativas.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes que apresentarem esteatorreia (com pesquisa qualitativa da gordura fecal positiva pela coloração de Sudan III ou dosagem da excreção fecal de gorduras em 72 horas maior que 6 g/dia) associada a pelo menos um dos critérios abaixo (6):

- Radiografia simples de abdômen mostrando calcificações salpicadas e difusas no parênquima pancreático;
- Ultrassonografia de abdômen mostrando dilatação do ducto pancreático principal acima de 0,4 cm, ou cistos ou calcificações parenquimatosas;
- Tomografia computadorizada de abdômen mostrando dilatação ductal, cistos ou calcificações no parênquima;
- Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada ou ressonância magnética de vias biliares mostrando dilatação, estenoses ou defeitos de enchimento no ducto pancreático principal associados a alterações em pelo menos três ramos colaterais;
- Laudo cirúrgico descrevendo ressecção pancreática subtotal ou total.

Em casos de câncer pancreático ou ressecções pancreáticas por outras indicações, os critérios de inclusão são clínicos (presença de esteatorreia).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento (proteína de suínos).

7 TRATAMENTO

Uma revisão sistemática publicada em 2009 (7) avaliou o tratamento de reposição enzimática na pancreatite crônica em 619 artigos, dos quais apenas quatro foram incluídos na análise. Não foram encontrados estudos que tivessem comparado a eficácia de diferentes suplementos comerciais. A suplementação de enzimas melhorou a absorção de gorduras quando comparada ao placebo, embora a absorção total não tenha sido alcançada. A conclusão da revisão foi que a complementação de enzimas melhora, mas não elimina, a esteatorreia. Revisão sistemática da Cochrane publicada em 2009 concluiu que o tratamento com enzimas pancreáticas é eficaz na redução de gordura fecal (8).

Aventou-se a possibilidade de que a reposição de pancreatina pudesse ser benéfica também em aliviar a dor que acompanha os casos de pancreatite crônica. A base teórica seria a de que a reposição de enzimas pancreáticas poderia gerar uma retroalimentação negativa no estímulo para a secreção pancreática, levando a uma diminuição na pressão nos ductos pancreáticos e assim diminuição da dor (9). Nos anos 1980 foram publicados dois estudos, um com 19 e outro com 20 pacientes, que mostraram benefício da reposição enzimática no controle da dor (10,11). Os dois estudos foram cruzados, controlados por placebo, cegos e randomizados. Contudo, graves problemas metodológicos foram encontrados. Além de serem cruzados, sendo que um sem período de *wash-out*, e com pequeno número de pacientes, houve curto período de seguimento e o sintoma dor não foi avaliado por questionário de sintomas validado. Os estudos também não foram adequadamente descritos, não constando a quantidade de enzimas administrada nem uma descrição detalhada da forma como os dados foram analisados. Em um desses estudos (11), houve benefício apenas em um subgrupo de nove pacientes, não estando descrita a análise de todos os pacientes em conjunto. A reanálise desse estudo por outro grupo não mostrou melhora da dor com o uso de enzimas (12).

Outros quatro ensaios clínicos randomizados duplo-cegos foram realizados após esses dois estudos iniciais (13-16). Totalizando em conjunto 150 pacientes, nenhum deles encontrou melhora da dor com a utilização de enzimas pancreáticas. Uma meta-análise de todos esses estudos, publicada em 1997, não encontrou benefício no uso de enzimas pancreáticas para o alívio da dor da pancreatite crônica (12). Inexistem provas conclusivas que a reposição enzimática possa melhorar a dor da pancreatite crônica.

O tratamento deve ser realizado de forma a diminuir a esteatorreia e contribuir para a manutenção de um estado nutricional adequado. A quantidade de enzimas necessária para alcançar esses objetivos é variável, devendo ser ajustada conforme a resposta clínica. Atualmente não se recomenda restrição de gorduras na dieta, devido ao risco de agravar deficiências nutricionais (17).

7.1 Fármaco

- Pancreatina: cápsulas de 10.000 e 25.000 unidades internacionais (UI) de lipase

A dose em UI é baseada na quantidade de lipase presente na formulação.

7.2 Esquemas de Administração

Pancreatina: 10.000 UI a 50.000 UI nas três principais refeições; e 10.000 UI a 25.000 UI em duas refeições adicionais.

Recomenda-se iniciar com uma dose de lipase de 10.000 UI por refeição e titular de acordo com a resposta terapêutica, avaliada pela melhora dos sintomas, até uma dose de 50.000 UI por refeição. Nos lanches diários, deve-se tomar metade da dose preconizada para as principais refeições.

As cápsulas devem ser tomadas com bastante líquido e não podem ser amassadas ou mastigadas. Além disso, não devem permanecer na boca porque podem provocar irritação da mucosa e estomatite. Para pacientes que não obtiverem resposta com a dose máxima, após garantida a boa adesão ao tratamento, outras alternativas devem ser tentadas, como o fracionamento das refeições e o uso simultâneo de antagonistas dos receptores H2 ou de inibidores da bomba de prótons, a fim de se maximizar o efeito enzimático através da adequação do pH intraluminal no sítio de ação (9).

7.3 Tempo de tratamento

O tratamento será contínuo, pelo tempo em o paciente dele se beneficiar.

7.4 Benefícios esperados

- Melhora da esteatorreia;
- Manutenção de um bom estado nutricional.

8 MONITORIZAÇÃO

A monitorização da melhora da esteatorreia deve ser feita semestralmente por meio da anamnese e da avaliação do estado nutricional, que deve ser realizada pela avaliação do índice de massa corporal, a fim de otimizar a dose do medicamento.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a conformidade da prescrição em relação à posologia recomendada, e as quantidades dispensadas por paciente.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO DE RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatório informar ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11 REFERÊNCIAS

1. Marsh M, Riley S. Maldigestion and malabsorption. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: Saunders Co.; 2003. p. 1471-95.
2. Mason JB, Milovic VM. Overview of the treatment of malabsorption [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 07/12/2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-malabsorption>.
3. Kocher HM. Chronic pancreatitis. Am Fam Physician. 2008;77(5):661-2.

4. Freedman S. Clinical manifestations and diagnosis of chronic pancreatitis in adults [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 07/12/2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-pancreatitis-in-adults>.
5. O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32(4):319-23.
6. Owyang C. Chronic pancreatitis. In: Yamada T, Alpers DKN, Laine L, Owyang C, Powell D, editors. *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 2061-90.
7. Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, Schoenfeld PS, Conwell DL. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(3):235-46.
8. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, Pandhi P, Srivastava P, Sehmbly SS, et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):Cd006302.
9. Fosmark C. Chronic pancreatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 8th edition. Philadelphia: Saunders Co.; 2006. p. 1271-308.
10. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1983;28(2):97-102.
11. Slaff J, Jacobson D, Tillman CR, Curington C, Toskes P. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology*. 1984;87(1):44-52.
12. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(11):2032-5.
13. Malesci A, Gaia E, Fioretta A, Bocchia P, Ciravegna G, Cantor P, et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(4):392-8.
14. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21(1):104-8.
15. Mössner J, Secknus R, Meyer J, Niederau C, Adler G. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion*. 1992;53(1-2):54-66.
16. Larvin M, McMahon M, Thomas W. Creon (enteric-coated pancreatin microspheres) for the treatment of pain in chronic pancreatitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Gastroenterology*. 1991. p. 100:A283.
17. Freedman S. Treatment of chronic pancreatitis. [Internet]. UpToDate; 2013 [acesso em 07/12/2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-pancreatitis>.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**PANCREATINA**

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso da pancreatina, indicados para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina.

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

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

- melhora do cheiro e da quantidade de gordura nas fezes (esteatorreia);
- manutenção de um bom estado nutricional.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez; portanto, caso engravide, não devo interromper o tratamento e devo avisar imediatamente o médico;
- contraindicação em casos de hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou à proteína de suínos;
- as cápsulas devem ser tomadas com bastante líquido e não podem ser amassadas ou mastigadas; além disso, não devem permanecer na boca porque podem provocar irritação da mucosa e estomatite;
- a cápsula não deve ser rompida, pois o contato do pó com a pele pode causar irritação, e a inalação pode causar falta de ar;
- as reações adversas mais comuns, mas com baixa ocorrência, incluem náusea, diarreia, prisão de ventre e reações alérgicas na pele;
- doses extremamente altas têm sido associadas com aumento do ácido úrico na urina (hiperuricosúria) e no sangue (hiperuricemia).

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 assistido(a), inclusive se desistir de usar o medicamento.

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

() Sim () Não

Local:	Data: / /	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
<hr/>		
<u>Assinatura do paciente ou do responsável legal:</u>		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
<hr/>		
<u>Assinatura e carimbo do médico</u>		
Data: / /		

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Ricardo de March Ronsoni (DAF)
Roberto Eduardo Schneiders (DAF)
Tacila Pires Mega (DGITS)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Tacila Pires Mega
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Ana Carolina de Freitas Lopes
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR

(ordem de publicação)

Guilherme Becker Sander
Luiz Edmundo Mazzoleni
Maria Angélica Pires Ferreira
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



Miastenia Gravis

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1.169, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Miastenia Gravis.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a miastenia gravis no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolo clínico e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Miastenia Gravis.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da miastenia gravis, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da miastenia gravis.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 29/SAS/MS, de 10 de maio de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 88, de 11 de maio de 2010, seção 1, páginas 45-49.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

MIASTENIA GRAVIS

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a análise da eficácia dos tratamentos específicos para a miastenia gravis (MG) registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para comercialização e utilização no Brasil, foram realizadas buscas nas bases descritas abaixo. Foram avaliados todos os estudos disponíveis nas bases descritas e selecionadas para avaliação meta-análises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até a data limite de 01/10/2009. Os termos de busca foram os seguintes:

Na base MEDLINE/PubMed: “prednisone”[Substance Name] AND “myasthenia gravis”[Mesh], “azathioprine”[Substance Name] AND “ myasthenia gravis “[Mesh], “cyclosporine”[Substance Name] AND “myasthenia gravis”[Mesh], “Intravenous Immunoglobulins”[Substance Name] AND “myasthenia gravis”[Mesh], “Plasmapheresis”[Substance Name] AND “myasthenia gravis”[Mesh], limitadas a: “Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial”.

Na base Ovid MEDLINE: Intravenous Immunoglobulins AND myasthenia gravis AND Clinical Trial [Publication Type], Plasmapheresis AND myasthenia gravis AND Clinical Trial [Publication Type].

Na Biblioteca Cochrane: “Intravenous Immunoglobulins”, “Plasmapheresis”, “myasthenia gravis”.

Dessas buscas resultaram 54 artigos. Foram ainda incluídos artigos não indexados e outros citados nessas fontes. Foram excluídos estudos de farmacocinética.

Em 21/11/2014, foi realizada atualização da busca na literatura. Na base MEDLINE/PubMed, utilizando-se os termos e filtros (“Myasthenia Gravis”[Mesh]) AND “Therapeutics”[Mesh]Filters activated: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, Publication date from 2009/01/01, Humans, Portuguese, English, Spanish”, foram localizadas 22 referências. Dessas, seis foram selecionadas para leitura na íntegra.

Na base Embase, utilizando-se a estratégia “‘myasthenia gravis’/exp AND ‘therapy’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py”, foram localizados 58 estudos, dos quais nove foram selecionados.

Na base Cochrane, utilizando-se a estratégia “‘myasthenia gravis’ in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2009 in Cochrane Reviews’, foram localizadas cinco revisões sistemáticas; todas foram selecionadas.

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, de fase II, revisões não sistemáticas, bem como aqueles que comparam técnicas cirúrgicas. Foi ainda consultado o *UpToDate*® versão 19.3. A atualização da busca na literatura resultou na inclusão de nove novas referências.

Ao todo, incluem-se 68 referências neste Protocolo.

2. INTRODUÇÃO

A miastenia gravis (MG) é uma doença autoimune da porção pós-sináptica da junção neuromuscular caracterizada por fraqueza flutuante que melhora com o repouso e piora com o exercício, infecções, menstruação, ansiedade, estresse emocional e gravidez(1). A fraqueza pode ser limitada a grupos musculares específicos (músculos oculares, faciais, bulbares) ou ser generalizada(2 3). A crise miastênica é definida por insuficiência respiratória associada a fraqueza muscular grave(1).

A incidência da MG varia de 1-9 por milhão de habitantes, e a prevalência de 25-142 por milhão de habitantes, havendo um discreto predomínio em mulheres(4). A idade de início é bimodal, sendo os picos de ocorrência em torno de 20-34 anos para mulheres e 70-75 anos para homens(5,6).

Na maioria dos pacientes, a MG é causada por anticorpos contra receptores de acetilcolina (ACh). O papel desses anticorpos na etiologia da MG foi claramente estabelecido nos anos 1970, quando a plasmaférese provou ser eficaz na sua remoção e na conseqüente melhora funcional por mais de 2 meses(7). Verificam-se também alterações anatômicas bem estabelecidas, tais como aumento do tamanho da junção neuromuscular e diminuição do comprimento da membrana pós-sináptica(7).

Por tratar-se de doença de caráter autoimune, outras afecções de mesma natureza podem coexistir em pacientes com diagnóstico de MG, devendo ser rastreadas de forma racional(4), especialmente hipo ou hipertiroidismo e doença do timo. Setenta por cento dos pacientes têm hiperplasia de timo e aproximadamente 10% têm timoma – com potencial para comportamento maligno – sendo este mais comum em pacientes entre 50 e 70 anos de idade. Entre outras doenças possivelmente concomitantes, estão artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, aplasia de células vermelhas, colite ulcerativa e doença de Addison(5).

As complicações clínicas mais relevantes da MG são tetraparesia e insuficiência respiratória (crise miastênica). A mortalidade dos pacientes com MG é extremamente baixa (1,7 por milhão da população geral), graças aos avanços na área da medicina intensiva(1).

O tratamento da doença objetiva o controle dos sintomas motores característicos, a diminuição das exacerbações, o aumento do período em remissão e o tratamento das crises miastênicas. O comportamento da MG frente à gestação, a cirurgias de grande porte e ao uso de anestésicos e outros medicamentos será abordado a seguir em seções específicas.

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)

- G70.0 Miastenia gravis

4. DIAGNÓSTICO

A história e os achados físicos dão usualmente as pistas iniciais mais importantes para a definição da MG, seguidos pelos exames complementares(1,2).

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Anamnese: Uma história detalhada dos sintomas de fraqueza muscular e fadigabilidade é imprescindível para o esclarecimento de queixas vagas associadas à MG. É importante inquirir sobre a progressão dos sintomas miastênicos, que usualmente afetam os músculos oculares na fase inicial mas tendem a generalizar-se dentro de 2-3 anos após o diagnóstico.

Anormalidades oculares: Frequentemente há queixa de ptose palpebral, visão borrada ou diplopia, particularmente após uma sessão de leitura ou ao final do dia. O acometimento da musculatura ocular externa estará presente em 90%-95% dos casos em algum momento da doença. Uma maneira de aumentar a sensibilidade da detecção desse achado é pedir ao paciente que olhe para cima de forma sustentada ou abra e feche ambos os olhos repetidamente. Após a manobra, oftalmoplegia completa e nistagmo também podem ser vistos, embora menos frequentemente. Quando a manifestação inicial de uma síndrome miastênica for de origem ocular, a hipótese de Síndrome de Eaton-Lambert é virtualmente excluída(8).

Anormalidades de musculatura bulbar e facial: Um terço dos pacientes apresenta dificuldade de mastigação e deglutição, podendo haver inclusive emagrecimento associado. Regurgitação nasal de líquidos ou sólidos pode resultar do acometimento dos músculos faríngeos e palatais. Caso haja fraqueza concomitante de língua, disartria e voz anasalada podem sobrevir. Embora menos frequente, a fraqueza facial pode ser detectada pedindo ao paciente que feche os olhos contra resistência. Eventualmente, pode apresentar um “sorriso canino” devido à falência da musculatura do canto da boca e à retração labial.

Envolvimento apendicular: Fraqueza muscular dos membros e do pescoço é encontrada em até 30% dos pacientes, sendo que em apenas 3% destes o predomínio é distal.

Anormalidades respiratórias: Ocasionalmente os pacientes podem apresentar-se com insuficiência respiratória por fraqueza diafragmática e de músculos respiratórios acessórios(9), configurando a crise miastênica. Uma maneira eficaz de avaliar disfunção respiratória à beira do leito é solicitar aos pacientes que contem em voz alta até 20 após uma inspiração máxima. Caso seja incapaz de realizar tal tarefa sem interromper para respirar novamente, sua capacidade vital forçada pode ser estimada em menos de um litro.

Demais partes do exame neurológico: Sensibilidade e reflexos usualmente são normais.

Os pacientes com MG podem ser classificados em quatro grupos de acordo com a Classificação de Osserman e Genkins(10), levando em consideração o padrão de fraqueza. Na Tabela 1 estão indicados os grupos e as respectivas prevalências.

TABELA 1: Classificação da miastenia gravis conforme Osserman e Genkins(10).

GRUPO	PREVALÊNCIA	SINAIS
Grupo 1: Ocular	25%	Ptose, diplopia.
Grupo 2a: Generalizada leve	35%	Acometimento ocular e de extremidades, sem sinais bulbares proeminentes.
Grupo 2b: Generalizada moderada-grave	20%	Sinais oculares ou bulbares, acometimento variável da musculatura apendicular, sem crises.
Grupo 3: Aguda fulminante	11%	Sinais generalizados com acometimento bulbar proeminente, com crises.
Grupo 4: Grave de instalação tardia	9%	Generalizada, sinais bulbares proeminentes, com crises.

4.2 EXAMES COMPLEMENTARES

Testes laboratoriais confirmatórios são essenciais para o diagnóstico de MG. A ordem de realização é sugerida a seguir:

Estudo eletroneuromiográfico: A estimulação elétrica repetitiva, realizada durante a eletromiografia, é o teste de escolha para avaliação de pacientes com potencial disfunção da junção neuromuscular(9). É o método diagnóstico mais resolutivo entre os disponíveis para o diagnóstico de MG(1), variando a sensibilidade conforme o segmento anatômico e a classe de doença segundo a classificação de Osserman e Genkins(10). A técnica inicial recomendada é a da estimulação repetitiva a 3-4 Hz (4). O estudo será positivo caso seja registrado um decremento do potencial de ação muscular composto evocado maior que 10% na comparação entre o primeiro e o quarto ou quinto estímulo(1,4), apresentando 75% de sensibilidade(6). As conduções neurais sensitiva e motora são normais, enquanto que a eletromiografia pode eventualmente demonstrar um padrão miopático concomitante. Caso o estudo seja normal e ainda permaneça a suspeita diagnóstica, recomenda-se a realização da eletromiografia de fibra única(11), que apresenta uma sensibilidade de 99%, excluindo virtualmente MG caso sua análise seja normal.

Análise laboratorial: O teste imunológico mais comumente utilizado para o diagnóstico de MG mede a quantidade de anticorpo antirreceptor de ACh marcado por alfa-bungarotoxina (pesquisa de anticorpo antimúsculo estriado). A sensibilidade do teste é de 50% na MG ocular e 85% na MG generalizada(6).

Outros exames: Uma vez confirmado o diagnóstico, deve-se investigar a ocorrência concomitante de outras doenças frequentemente associadas com MG. Para tal, recomenda-se realização de tomografia computadorizada de tórax para investigar aumento de volume do timo e planejar intervenção cirúrgica, se indicada. Hemograma, função renal e hepática, eletrólitos, velocidade de eritrossedimentação, provas de função tiroideana e de atividade reumática são exames necessários para excluir outras doenças(1,4).

4.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Doenças que causam fraqueza muscular sistêmica ou de nervos cranianos podem ser confundidas com MG(12). Síndromes miastênicas congênitas (não confundir com MG juvenil ou neonatal transitória) são raras e de natureza não autoimune. A MG induzida por fármacos tem sido associada a penicilamina, curare, procainamida, quininas e aminoglicosídeos. Quando o acometimento for proeminente, a MG pode ser confundida com esclerose lateral amiotrófica. Lesões intracranianas com efeito de massa ou lesões de tronco encefálico(7) podem causar achados oculares de nervos cranianos que mimetizam a miastenia(1). Outras síndromes incluem a síndrome de Eaton-Lambert, tireoideopatias, oftalmoplegia externa progressiva e distrofia óculo-faríngea.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem três dos critérios abaixo(1,4,7), sendo que pelo menos um deles deve ser baseado nos achados a exames complementares (estudo eletroneuromiográfico ou teste imunológico para anticorpo antirreceptor de ACh):

- fraqueza adquirida de músculos voluntários, incluindo aqueles inervados por nervos cranianos;
- flutuação e fatigabilidade;
- resposta eletromiográfica com decremento de amplitude do potencial muscular de pelo menos 10% após estimulação repetitiva a 3-5 Hz; ou
- melhora clínica objetiva após instituição de medicamentos anticolinesterásicos realizada em serviço especializado; ou

- eletromiografia de fibra única positiva (com jitter médio maior que 20 microsegundos); ou
- concentração de anticorpos antirreceptores de ACh maior que 1 nmol/L.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem:

- outras formas de miastenia que não forem a MG (ver diagnóstico diferencial); ou
- contraindicações ou efeitos adversos intoleráveis aos medicamentos indicados.

7. CASOS ESPECIAIS

7.1 CRISE MIASTÊNICA

Definida como insuficiência respiratória associada a fraqueza muscular grave, é uma complicação potencialmente fatal que ocorre em aproximadamente 15%-20% dos pacientes com MG(13). A mortalidade nesses casos caiu de 40% no início da década de 1960 para apenas 4% a partir de meados da década de 1970, devido em grande parte à melhora dos cuidados respiratórios e das unidades de terapia intensiva e, em menor parcela, devido ao amplo uso de imunoterapias como plasmaférese e imunoglobulina humana (ver tratamento da crise miastênica a seguir).

Thomas et al.(13), ao avaliarem 73 episódios de crises miastênicas, observaram que 74% dos pacientes apresentaram episódio nos primeiros 2 anos de doença, sendo infecção a maior causa identificável de precipitação (38%). Em 30% dos casos, não foi encontrada nenhuma causa precipitante. Apesar dos avanços em termos de mortalidade observados em 25 anos, a média de duração de intubação nos pacientes com crise (2 semanas) não apresentou diminuição significativa. Um dos diagnósticos diferenciais importantes nas crises miastênicas são as chamadas “crises colinérgicas”, geralmente por excesso de medicamentos anticolinesterásicos (neostigmina, piridostigmina). Em ambas as situações, o paciente pode apresentar visão borrada, dispneia, aumento de secreções, disartria e fraqueza generalizada. Por essa razão é que usualmente recomenda-se a redução ou mesmo a interrupção do medicamento anticolinesterásico vigente na eventualidade de um quadro respiratório fulminante associado à MG em atividade(14).

7.2 MIASTENIA GRAVIS JUVENIL

Trata-se de uma situação definida pelo surgimento de sinais e sintomas miastênicos entre o 1º e o 18º ano de idade(15), perfazendo 10% de todos os casos de MG. No entanto, alguns casos relatados na literatura podem representar, na verdade, miastenia congênita (doença sem caráter autoimune), particularmente nos pacientes com anticorpos antirreceptores de ACh negativos. Se houver sintomas desagradáveis, recomenda-se iniciar piridostigmina na dose de 1,0 mg/kg de peso, com ajuste gradual da dose conforme os sintomas. Para pacientes com doença moderada a grave, utiliza-se prednisona em dose de 1,0 mg/kg, com alternância de dose após 2-4 semanas. Transcorrido esse período, recomenda-se diminuir gradativamente a dose (aproximadamente 1-5 mg a cada 2-4 semanas, dependendo do peso do paciente) até a suspensão total. Outros imunossuppressores são desencorajados nesses pacientes, embora tenham-se obtido alguns resultados satisfatórios em séries de casos com azatioprina, ciclosporina(16,17) e imunoglobulina(18).

7.3 GRAVIDEZ

A longo prazo, não há piora do desfecho. O curso da doença é altamente variável e imprevisível durante a gestação e pode mudar nas gestações subsequentes(19). Em revisão da literatura(20) envolvendo 322 gestações de 225 mães miastênicas, observou-se piora dos sintomas em 41% das pacientes. Cinquenta e nove por cento ou melhoraram dos sintomas ou não apresentaram alteração. Das mães que pioraram, 30% o fizeram no período pós-parto. A regra geral na condução dessa situação é evitar uso de outros agentes imunossupressores além da prednisona pelos efeitos teratogênicos, embora a plasmaférese e a imunoglobulina tenham se mostrado seguras nessas situações, quando estritamente necessárias(19). Sulfato de magnésio deve ser evitado em mãe pré-eclâmpticas, em função do seu efeito bloqueador neuromuscular. A maior preocupação acaba sendo a miastenia neonatal transitória, resultante da transferência passiva de anticorpos maternos antirreceptores de ACh através da placenta. Há um risco teórico da passagem desses anticorpos através do leite materno, mas a grande maioria dos bebês não apresenta problemas durante a amamentação(5).

7.4 MIASTENIA GRAVIS AUTOIMUNE NEONATAL TRANSITÓRIA

Pode ocorrer em até 10% dos neonatos filhos de mães com MG. Tal condição resulta da transferência passiva de anticorpos maternos antirreceptores de ACh através da placenta, tendo início usualmente nos primeiros 3 dias de vida, manifestando-se através de choro fraco, dificuldade de sucção, fraqueza generalizada, tônus diminuído, dificuldade respiratória, ptose e diminuição da expressão facial e com resolução espontânea após 18-20 dias. A MG autoimune neonatal transitória não pode ser confundida com miastenia congênita, doença de caráter não autoimune e com apresentação clínica distinta e mais tardia. Os pacientes com essa condição podem ser tratados sintomaticamente com medicamentos anticolinesterásicos. Crianças com crise miastênica podem necessitar de plasmaférese. A imunoglobulina humana parece não ser efetiva nesses casos(21).

7.5 MIASTENIA GRAVIS ANTI-MUSK

Aproximadamente 50% dos pacientes com MG sem anticorpos antirreceptores de ACh apresentam anticorpos contra uma enzima da membrana muscular denominada tirosinoquinase músculo-específica (*anti-MuSK*). Lavnin et al.(22) analisaram 17 pacientes com essa condição, observando uma maior prevalência de mulheres, predominância de envolvimento facial e bulbar e refratariedade aos anticolinesterásicos.

7.6 CUIDADOS PERIOPERATÓRIOS E MANEJO MEDICAMENTOSO

Vários cuidados especiais são necessários ao paciente com MG submetido a procedimento cirúrgico, em razão dos riscos envolvidos: disfunção respiratória grave, arritmias e intolerância a agentes anestésicos. Assim, no período pré-operatório, deve-se investigar sobre a concomitância de outras doenças autoimunes (presentes em 10% dos casos), tais como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e hipotireoidismo, situações essas com potenciais implicações nos cuidados a seguir(23). Avaliação da função pulmonar e estudo estrutural do tórax (presença de timoma e possível compressão traqueal) devem ser realizados, bem como avaliação do *status* cardíaco (bloqueios de condução, hipertrofia de câmaras cardíacas). Do ponto de vista medicamentoso, deve-se garantir a estabilidade clínica do paciente com a mínima dose possível. A suspensão do corticoide às vezes é possível, diminuindo o risco de problemas de cicatrização e infecção. Finalmente, em alguns casos selecionados, dependendo da classificação do paciente (especialmente pacientes no Grupo 3 e 4) e da urgência do procedimento, pode-se lançar mão de plasmaférese pré-

operatória(23). A escolha da anestesia geral envolve o uso de agentes inalantes ou de agentes intravenosos. Entre os primeiros, sevoflurano, isoflurano e halotano, apesar de diminuírem a transmissão neuromuscular em 50% dos casos, proporcionam boas condições operatórias sem o uso de medicamentos paralisantes. O propofol é o agente intravenoso de eleição, não alterando a transmissão neuromuscular. Existem casos raros de complicações neuromusculares em pacientes com MG durante a aplicação de anestésicos regionais(24). Os relaxantes musculares não despolarizantes devem ter a sua administração reduzida a apenas um quinto da dose usualmente utilizada em pacientes normais, sendo o atracúrio o fármaco de eleição. Por fim, lembrar de alguns fármacos que sabidamente diminuem a transmissão neuromuscular em pacientes com MG, tais como aminoglicosídeos, procainamida, betabloqueadores, fenitoína, morfina, barbitúricos, lidocaína e a gabapentina(25). Nos casos de pacientes com MG clinicamente estabilizada, não há indicação de uso de imunoglobulina e plasmaférese pré-operatória.

8. TRATAMENTO

8.1 CRISE MIASTÊNICA

A crise miastênica nada mais é do que uma situação de refratariedade aguda (geralmente o grupo 3 de Osserman e Genkins) à terapia utilizada que necessita de uma ação relativamente rápida, devido aos riscos envolvidos. Nessa situação, a primeira recomendação é reduzir ou suspender a terapia anticolinesterásica básica, já que em algumas situações a crise colinérgica por excesso de medicamento pode mimetizar uma crise miastênica. Como as demais opções imunossupressoras (prednisona, azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina) levam certo tempo para que surtam efeito terapêutico nos pacientes com MG (azatioprina, por exemplo, pode levar meses), as intervenções com início de ação mais rápido são a plasmaférese e a imunoglobulina, sendo ambas igualmente eficazes (ver seção específica sobre o uso das duas).

8.2 TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Inicia-se com inibidores da acetilcolinesterase em doses padronizadas, sendo reservado o uso de imunossupressores em casos selecionados, geralmente nas MG generalizadas ou refratárias às abordagens iniciais básicas. Inexiste tempo predefinido de tratamento, visto que se trata de uma doença crônica e com sintomas muitas vezes flutuantes. Assim, deve-se tentar sempre o controle da doença com a menor dose necessária com vistas à suspensão de medicamentos, se possível, conforme o alívio dos sinais e sintomas referidos.

Inibidor da acetilcolinesterase (piridostigmina)

A piridostigmina inibe transitoriamente o catabolismo da ACh pela acetilcolinesterase aumentando a quantidade e a duração desse neurotransmissor na fenda sináptica e, conseqüentemente, melhorando a força muscular.

Apesar de não haver estudos randomizados, duplo-cego, contra-placebo para piridostigmina padrão, sua eficácia no controle sintomático da MG está bem estabelecida(1,5,12,26).

Com eficácia similar à da piridostigmina padrão na melhora dos sintomas motores(5), a piridostigmina de liberação controlada não oferece vantagens sobre a forma padrão, em função de sua absorção intestinal errática. É indicada principalmente para pacientes que se queixam de fraqueza incapacitante ao despertar. Nesses casos, ao invés do uso de medicamento de liberação lenta, recomenda-se apenas acordar 30 minutos mais cedo e tomar a piridostigmina padrão.

Prednisona

É o agente imunossupressor mais comumente utilizado em caso de MG. Ensaios clínicos randomizados, controlados, duplo-cegos(27,28) demonstram sua eficácia contra a doença no controle dos sintomas e diminuição de exacerbações. Corticosteroides são reservados para os casos refratários à piridostigmina. Os diferentes esquemas de administração (uso diário, uso em dias alternados ou em pulsoterapia) não parecem apresentar eficácias distintas(29,30). No caso dos pacientes com indicação de manutenção crônica de corticoide, a associação de azatioprina parece contribuir para redução de dose do primeiro, diminuindo substancialmente a gama de seus eventos adversos associados após 3 anos de seguimento(28). Pulsoterapia intravenosa intermitente com metilprednisolona também foi sugerida como poupadora de glicocorticoide e de seus eventos adversos(27). No entanto, a ausência de ensaios a longo prazo (por mais de 3 anos) não permite a recomendação do uso da metilprednisolona de forma sistemática.

Azatioprina

A azatioprina é provavelmente o segundo imunossupressor mais utilizado em caso de MG depois da prednisona(1). Três ensaios clínicos controlados e randomizados comprovaram a sua eficácia em 70% dos pacientes(28,31,32), isoladamente ou em associação com prednisona, não somente sobre os sintomas motores mas também como poupadora de glicocorticoide. Assim, seu uso é indicado para aqueles pacientes resistentes a glicocorticoide, com eventos adversos importantes ou que precisem de redução da dose da prednisona.

Ciclosporina

A ciclosporina é reservada para aqueles pacientes com MG generalizada que não responderam adequadamente a piridostigmina, corticoterapia, azatioprina e associação das duas últimas opções(5). Trata-se de um imunossupressor de ação mais rápida do que a azatioprina (2-3 meses), com efeito sobre a imunidade celular(33). Dois importantes ensaios clínicos randomizados, controlados contra-placebo avaliaram a eficácia e a tolerância da ciclosporina em pacientes com MG generalizada(34,35) em 12 e 18 meses, respectivamente, com resultados encorajadores. No entanto, aproximadamente 25% dos pacientes desenvolvem toxicidade renal, o que limita seu uso mais amplo. A ciclosporina é contraindicada em pacientes acima de 50 anos com hipertensão arterial sistêmica preexistente ou creatinina sérica basal acima de 1 mg/dL do valor normal(34). Inexistem ensaios clínicos que comparem a ciclosporina com outros imunossupressores. Outro desfecho relevante mais bem avaliado por Ciafaloni et al.(35) foi seu efeito poupador de glicocorticoide, tendo observado que 95% dos pacientes são capazes de diminuir ou mesmo suspender a prednisona após o início da ciclosporina. Uma meta-análise concluiu que há efeitos benéficos da ciclosporina em monoterapia ou associada ao glicocorticoide(36).

Ciclofosfamida

Trata-se de um agente alquilante com propriedades imunossupressoras com efeito primordial sobre linfócitos B, amplamente utilizado em distúrbios autoimunes(37). Recomenda-se esse imunossupressor apenas nos casos de refratariedade aos medicamentos anteriores. Seu uso é limitado devido aos seus eventos adversos, como desconforto gastrointestinal, toxicidade medular óssea, alopecia, cistite hemorrágica, teratogenicidade, esterilidade, risco aumentado de infecções oportunistas e neoplasias malignas(5). Além disso, existe apenas um estudo controlado, randomizado, duplo-cego, contra-placebo que comprova sua eficácia através de pulsos mensais por 12 meses(37), tanto sobre os sintomas motores quanto pela diminuição de dose de glicocorticoide necessária. No entanto, além da amostra reduzida, o tempo de seguimento (12 meses) foi insuficiente para avaliar a ocorrência de eventos adversos significativos. Uma meta-análise concluiu que há efeitos benéficos da ciclofosfamida em monoterapia ou associada ao glicocorticoide(36).

Imunoglobulina humana

As primeiras descrições do uso da imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) para tratamento da MG foram publicadas em 1984(38,39). Desde então, vários estudos não controlados têm demonstrado sua eficácia, especialmente nas formas agudas da doença(18,40-43), mas também nos casos de MG refratária, como terapia de manutenção por pelo menos 1 ano(44,45). Um grande ensaio randomizado e controlado(46) com 87 pacientes refratários ao medicamento imunossupressor concluiu que a IGIV é tão eficaz quanto a plasmaférese, mas preferível em relação à mesma devido ao perfil de eventos adversos. Dois ensaios clínicos randomizados e controlados foram realizados avaliando o papel da IGIV nas situações crônicas leve-moderadas: o de Wolfe et al.(47), que foi interrompido pela falta de disponibilidade do fármaco no mercado, e, depois, o de Gajdos et al.(48). Neste último, após analisar 173 pacientes, os autores não encontraram diferenças significativas entre as doses de 1,0 g/kg *versus* 2,0 g/kg administradas ao longo de 3 dias. Dalakas et al.(49) consideram que o uso da IGIV humana é justificado na falta da plasmaférese, em casos refratários à terapia imunossupressora e na preparação de um paciente com fraqueza importante para timectomia. No entanto, apesar da eficácia bem estabelecida da IGIV na fase aguda, dados provenientes de estudos randomizados são ainda insuficientes para aceitar ou refutar o papel da IGIV na MG como terapia de manutenção com desfechos a longo prazo(44,50). Assim, o presente Protocolo recomenda o uso da IGIV apenas para quadros de piora aguda da MG que apresentem risco de complicações respiratórias. Inexistem estudos de tratamento crônico de manutenção com IGIV. Assim sendo, o uso sistemático nessas situações não é recomendado, dando-se preferência ao uso de outros imunossupressores por via oral.

Outros imunossupressores

Até o presente momento, não há estudo controlado e randomizado comparando outros imunossupressores com os tratamentos já estabelecidos para a MG. Existem apenas relatos de casos e ensaios abertos(51-53), porém com poucos pacientes e reduzido tempo de seguimento(54-57). O uso de micofenolato não demonstrou benefício adicional no controle dos sintomas miastênicos quando utilizado junto com glicocorticoide(58), achado confirmado por meta-análise(36). Assim, devido ao seu alto custo e riscos inerentes e à inexistência de comparação com tratamentos já estabelecidos, a utilização desses medicamentos ainda não pode ser recomendada. Mais recentemente, o metotrexato foi testado como poupador de corticoide, em comparação com azatioprina, em 31 pacientes com MG, obtendo-se excelentes resultados em 10 meses de uso(59). Esse medicamento é particularmente promissor, uma vez que é seguro e de posologia simples. No entanto, ensaios clínicos randomizados devem confirmar sua real eficácia no tratamento dos pacientes com MG.

8.3 MODALIDADES TERAPÊUTICAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Plasmaférese

Existem várias séries de casos(60-62) demonstrando claramente um benefício em curto prazo e segurança dessa modalidade terapêutica, tanto clinicamente quanto na diminuição dos títulos de anticorpos antirreceptores de ACh. Inexistem ensaios clínicos randomizados adequados que determinem se a plasmaférese é superior à imunoglobulina, apenas indícios de que é igualmente eficaz(46). Assim, em casos de exacerbação clínica com risco de morte, a plasmaférese deve ser considerada da mesma forma que a imunoglobulina, se esta última for contraindicada ou não estiver disponível(63,64).

Timectomia

A timectomia está indicada para pacientes com timoma. No entanto, o papel desse procedimento em pacientes com MG sem a presença de timoma é incerto. Uma revisão baseada em evidências de 21 estudos controlados, não randomizados(65) concluiu que os pacientes com MG sem timoma que vão à timectomia têm uma chance 1,7 vezes maior de melhora clínica, 1,6 de tornarem-se assintomáticos e 2,0 de remissão espontânea sem medicamento. No entanto, todos os estudos revisados apresentavam sérios problemas metodológicos, tais como não randomização, desfechos indefinidos e ausência de controle para importantes variáveis como sexo, idade, técnicas cirúrgicas, tempo e gravidade de doença. Assim, a timectomia é considerada como uma “opção contribuidora” para o aumento da probabilidade de melhora ou remissão da MG não timomatososa em pacientes entre a adolescência e os 60 anos de idade(65). Em função da carência de evidência epidemiológica sobre o assunto, tal prática, portanto, não pode ser recomendada a todos os pacientes com MG, exceto nos casos de timoma(66,67).

8.4 FÁRMACOS

Piridostigmina: comprimidos de 60 mg.

Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg.

Azatioprina: comprimido de 50 mg.

Ciclosporina: cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg e solução oral 100 mg/mL – 50 mL

Ciclofosfamida: frascos-ampolas de 200 mg e 1.000 mg.

Imunoglobulina humana: frascos de 0,5 g, 1,0 g, 2,5 g, 3,0 g, 5,0 g e 6,0 g.

8.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Tratamento de manutenção

- Piridostigmina: Inicia-se piridostigmina em adultos na dose de 30-60 mg via oral a cada 6 horas; em crianças a dose inicial é de 1,0 mg/kg. A dose é gradualmente ajustada, se necessário, à medida que houver o controle dos sintomas miastênicos e a redução dos eventos adversos. A maioria dos adultos requer 60-120 mg a cada 4-6 horas; dose máxima de 720 mg/dia, por risco de crise colinérgica.
- Prednisona: Duas estratégias são recomendadas em pacientes refratários à piridostigmina(5):
 - a. iniciar com altas doses matinais (40-60 mg/dia), por via oral, durante 2 semanas e, a seguir, administrar em dias alternados até o controle total dos sintomas. Após esse período, diminuir 5,0 mg a cada 2-3 semanas. Nessa fase, caso haja recidiva, considerar a associação com outro imunossupressor indicado neste Protocolo;
 - b. iniciar com doses baixas (15-20 mg/dia), com aumento gradual (5,0 mg a cada 2-4 dias) até melhora dos sintomas.

Em geral, o primeiro esquema é preferido nos casos de MG moderada-grave e o segundo, nos casos generalizados leves ou puramente oculares refratários(1). Embora ambos os esquemas terapêuticos estejam associados à piora transitória da força muscular (10%-30% dos casos), esse evento adverso é minimizado pelo aumento gradual da dose da prednisona.

- Azatioprina: Em adultos, iniciar com dose de 50 mg/dia, por via oral, com aumento gradual nos próximos 1-2 meses até 2-3 mg/kg/dia.

- Ciclosporina: Iniciar com 3-4 mg/kg/dia por via oral, dividida em duas doses, com aumento gradual de 6 mg/kg/dia a cada 2-3 meses, conforme necessário para o controle dos sintomas. Após a obtenção da melhora máxima, diminuir a dose ao longo de meses até a mínima tolerável (3,0 mg/kg/dia).
- Ciclofosfamida: Pulsoterapia intravenosa mensal na dose de 500 mg/m² por 12 meses.

Crise miastênica

- Imunoglobulina humana: A melhor evidência da eficácia da IGIV na MG(48) utilizou a dose de 1,0 g/kg de peso, administrada ao longo de 3 dias consecutivos, sendo esta a dose recomendada neste Protocolo.
- Plasmaférese: Há dúvidas sobre a posologia mais eficaz da plasmaférese no tratamento da MG refratária(1). Em geral, realiza-se troca de 2-3 litros de plasma três vezes por semana até que a força muscular esteja significativamente restituída (em geral pelo menos 5-6 trocas no total). Melhora funcional é detectada após 2-4 trocas. Pacientes devem iniciar imunossuppressores concomitantemente, devido à transitoriedade dos efeitos da plasmaférese sobre a função muscular. Em razão dos eventos adversos (trombose, tromboflebite, infecção e instabilidade cardiovascular), a plasmaférese é limitada a situações de crise miastênica(62,68).

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Piridostigmina: Melhora dos sintomas motores.
- Prednisona: melhora motora e aumento do tempo de remissão de doença.
- Azatioprina: Melhora dos sintomas motores e tempo de remissão, isoladamente ou em associação com glicocorticoide, e diminuição da dose da prednisona.
- Ciclosporina: Efeito poupador de glicocorticoide e melhora motora.
- Ciclofosfamida: Melhora dos sintomas motores e diminuição de dose do glicocorticoide.
- Imunoglobulina humana: Melhora funcional na classificação de Osserman e Genkins em curto prazo em casos de MG refratária a imunossuppressores.
- Plasmaférese: Melhora da função motora em curto prazo, não especificamente da crise miastênica.

9. MONITORIZAÇÃO

- Piridostigmina: Controle de eventos adversos colinérgicos.
- Prednisona: Controle de eventos adversos.
- Azatioprina: Hemograma e provas de função hepática a cada semana até estabilização da dose; após, uma vez por mês. Queda na contagem dos leucócitos totais a 3.000-4.000/mm³ ou nos linfócitos abaixo de 1.000/mm³ é indicadora de uma dose adequada(5). A azatioprina deve ser suspensa se os leucócitos diminuírem até 2.500/mm³ ou se o número absoluto de neutrófilos estiver abaixo de 1.000/mm³.
- Ciclosporina: O nível sérico deve ser mantido entre o pico de 50-150 ng/mL. Esse parâmetro, bem como pressão arterial, níveis de eletrólitos (sódio, potássio, cálcio e magnésio) e função renal, deve ser monitorizado periodicamente. Ajustes de doses devem ser feitos sempre que níveis estejam maiores que o pico de 150 ng/mL ou se a creatinina sérica esteja maior que 150% do valor basal(5).

- Ciclofosfamida: Controle dos eventos adversos (desconforto gastrointestinal, toxicidade medular óssea, alopecia, cistite hemorrágica, teratogenicidade, esterilidade, risco aumentado de infecções oportunistas e neoplasias malignas).
- Imunoglobulina humana: Avaliação da função renal antes e após a administração, especialmente em diabéticos e pacientes com insuficiência renal crônica; pacientes com deficiência de IgA devem ser monitorizados rigorosamente pelo risco de anafilaxia, embora esta seja uma ocorrência rara. A administração de IGIV é menos complexa que a realização de plasmaférese e apresenta menos de 5% de eventos adversos leves e autolimitados. Entretanto, o custo da terapia com IGIV geralmente é maior(5,68).
- Plasmaférese: Exame vascular periférico, cardíaco e controle de infecções.

10. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes devem ser reavaliados 1 semana e 1 ano após o tratamento, adotando-se a Classificação de Osserman e Genkins (Tabela 1).

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Todos os pacientes com dificuldades diagnósticas, refratários ao tratamento clínico ou com intolerância medicamentosa devem ser atendidos em serviços especializados.

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 do(s) medicamento(s).

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

Alerta-se o gestor para se organizar no sentido de evitar o fornecimento concomitante da imunoglobulina humana pela Autorização de Internação Hospitalar (AIH/SIH-SUS) e Solicitação/Autorização de Medicamentos (APAC/SIA-SUS).

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatório informar ao paciente ou ao seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e eventos 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. Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 1994;330(25):1797-810.
2. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does this patient have myasthenia gravis? JAMA. 2005;293(15):1906-14.
3. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol. 2006;13(7):691-9.

4. AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2001;24(9):1239-47.
5. Amato A, Russell JA. Disorders of neuromuscular transmission. In: Amato AA, Russell JA. *Neuromuscular disorders*. New York: McGraw Hill; 2008. p. 457-528.
6. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):475-90.
7. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet*. 2001;357(9274):2122-8.
8. Wirtz P, Sotodeh M, Nijhuis Pea. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and de Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):766-8.
9. Oh SJ, Eslami N, Nishihira T, Sarala PK, Kuba T, Elmore RS, et al. Electrophysiological and clinical correlation in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 1982;12(4):348-54.
10. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med*. 1971;38(6):497-537.
11. Gilchrist JM, Massey JM, Sanders DB. Single fiber EMG and repetitive stimulation of the same muscle in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 1994;17(2):171-5.
12. Heitmiller RF. Myasthenia gravis: clinical features, pathogenesis, evaluation, and medical management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11(1):41-6.
13. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*. 1997;48(5):1253-60.
14. Keeseey JC. "Crisis" in myasthenia gravis: an historical perspective. *Muscle Nerve*. 2002; 26(1):1-3.
15. Snead OC 3rd, Benton JW, Dwyer D, Morley BJ, Kemp GE, Bradley RJ, et al. Juvenile myasthenia gravis. *Neurology*. 1980;30(7 Pt 1):732-9.
16. Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscul Disord*. 1998;8(8):561-7.
17. Lindner A, Schalke B, Toyka KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol*. 1997;244(8):515-20.
18. Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, Nigro MA. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol*. 2000;22(1):40-3.
19. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology*. 1999;52(3):447-52.
20. Plauché WC. Myasthenia gravis in mothers and their newborns. *Clin Obstet Gynecol*. 1991;34(1):82-99.
21. Tagher RJ, Baumann R, Desai N. Failure of intravenously administered immunoglobulin in the treatment of neonatal myasthenia gravis. *J Pediatr*. 1999;134(2):233-5.
22. Lavrnic D, Losen M, Vujic A, De Baets M, Hajdukovic LJ, Stojanovic V, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(8):1099-102.
23. Krucylak PE, Naunheim KS. Preoperative preparation and anesthetic management of patients with myasthenia gravis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11(1):47-53.

24. de José Maria B, Carrero E, Sala X. Myasthenia gravis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth.* 1995;42(2):178-9.
25. Boneva N, Brenner T, Argov Z. Gabapentin may be hazardous in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2000;23(8):1204-8.
26. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2014; (10) [acesso em 21/11/2014]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006986.pub3/abstract>.
27. Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand.* 1998;97(6):370-3.
28. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology.* 1998;50(6):1778-83.
29. Warmolts JR, Engel WK. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1972;286(1):17-20.
30. Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, Lo Monaco M, Tonali P. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol.* 1992;32(1):37-43.
31. Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA, Feldman EL, Albers JW. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 1997;150(1):59-62.
32. [No authors listed]. A randomized clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(11):1157-63.
33. Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1987;316(12):719-24.
34. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;681:539-51.
35. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology.* 2000;55(3):448-50.
36. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD005224.
37. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2002;26(1):31-6.
38. Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet.* 1984;1(8381):848-9.
39. Gajdos P, Outin H, Elkharrat D, Brunel D, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet.* 1984;1(8373):406-7.
40. Arsura E. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1989;53(2 Pt 2):S170-9.
41. Gajdos P, Outin H, Morel E, Raphael J, Goulon M. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;505:842-4.

42. Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurol Scand.* 1991;84(2):81-4.
43. Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2007;68(11):837-41.
44. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2000;23(4):551-5.
45. Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24(3):173-6.
46. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol.* 1997;41(6):789-96.
47. Wolfe G, Barohn R, Foster BJ, Jackson C, Kissel J, Day J, et al. Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2002;26(4):549-52.
48. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1689-93.
49. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve.* 1999;22(11):1479-97.
50. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD002277.
51. Evoli A, Di Schino C, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve.* 2002;25(1):111-4.
52. Yoshikawa H, Mabuchi K, Yasukawa Y, Takamori M, Yamada M. Low-dose tacrolimus for intractable myasthenia gravis. *J Clin Neurosci.* 2002;9(6):627-8.
53. Meriggioli MN, Rowin J. Treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil: a case report. *Muscle Nerve.* 2000;23(8):1287-9.
54. Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis. *Eur Neurol.* 2001;46(2):79-82.
55. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology.* 2001;56(1):97-9.
56. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, Kondoh R, Terayama Y. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis--a randomized pilot study. *Eur Neurol.* 2005;53(3):146-50.
57. Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG, Leurgans S. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998:494-9.
58. Wolfe GI, Barohn RJ, Sanders DB, McDermott MP; Muscle Study Group. Comparison of outcome measures from a trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008;38(5):1429-33.
59. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurology.* 2011;11:97.

60. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology*. 1999;52(3):629-32.
61. Rønager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs*. 2001;25(12):967-73.
62. Ebadi H, Barth D, Bril V. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2013;47(4):510-4.
63. Barnett C, Wilson G, Barth D, Katzberg HD, Bril V. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(1):94-7.
64. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 2011;76(23):2017-23.
65. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55(1):7-15.
66. Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2013; (10). [acesso em 21/11/2014]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008111.pub2/abstract>.
67. Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(3):381-9.
68. Bird S. Treatment of myasthenia gravis [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 21/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-myasthenia-gravis>.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, CICLOSPORINA E IMUNOGLOBULINA HUMANA.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) azatioprina, ciclosporina e imunoglobulina humana, indicados para o tratamento da miastenia gravis.

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

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

- melhora dos sintomas motores e tempo de remissão com azatioprina,
- efeito poupador de corticoide e melhora motora com ciclosporina e
- melhora funcional em curto prazo em casos de MG refratária a outros imunossuppressores com imunoglobulina.
- Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso desses medicamentos:
- não se sabe ao certo os riscos do uso de ciclosporina e imunoglobulina humana na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- há riscos para o feto durante a gravidez, porém o benefício do uso de azatioprina pode ser maior do que o risco, o que deve ser discutido com o médico;
- ciclofosfamida: não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto;
- efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- efeitos adversos da ciclosporina: problemas nos rins e no fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicérides, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dor de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura, aumento das mamas;
- efeitos adversos da imunoglobulina humana: dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção que incluem dor, coceira e vermelhidão, aumento de creatinina e ureia no sangue e problemas graves nos rins.

Estou ciente de que esse(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 se desistir de usar o medicamento.

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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () azatioprina
- () ciclosporina
- () imunoglobulina humana

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 1 – No CEAF, a imunoglobulina humana intravenosa corresponde aos procedimentos especiais da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS: 06.04.31.001-3 Imunoglobulina humana 0,5 g injetável (por frasco), 06.04.31.002-1 Imunoglobulina humana 1,0 g injetável (por frasco), 06.04.31.003-0 Imunoglobulina humana 2,5 g injetável (por frasco), 06.04.31.004-8 Imunoglobulina humana 3,0 g injetável (por frasco), 06.04.31.005-6 Imunoglobulina humana 5,0 g injetável (por frasco) e 06.04.31.006-4 Imunoglobulina humana 6,0 g injetável (por frasco).

NOTA 2 – No âmbito hospitalar, a imunoglobulina humana intravenosa corresponde ao seguinte procedimento especial da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS: 06.03.03.003-3 Imunoglobulina humana 1,0 g injetável (por frasco).

NOTA 3: A administração endovenosa de ciclofosfamida é contemplada pelo procedimento 0303020024 - Pulsoterapia II (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

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

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Luciana Costa Xavier (DAF)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Ricardo de March Ronsoni (DAF)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Edison Vieira de Melo Junior
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

Pedro Schestatsky
Francisco Tellechea Rotta
Maria Angélica Pires Ferreira
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



Raquitismo e Osteomalácia

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 451, DE 29 DE ABRIL DE 2016.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso de suas atribuições;

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia. O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o raquitismo e osteomalácia no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Raquitismo e Osteomalácia.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral do raquitismo e osteomalácia, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do raquitismo e osteomalácia.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 209/SAS/MS, de 23 de abril de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 77, de 26 de abril de 2010, seção 1, páginas 59-61.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

RAQUITISMO E OSTEOMALÁCIA

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas na base de dados MEDLINE/PubMed com os seguintes termos: “Osteomalacia”[Mesh], “Rickets”[Mesh], “Hypophosphatemic Rickets, X-Linked Dominant”[Mesh], “Diagnosis”[Mesh] e “Therapeutics”[Mesh]. A busca para artigos de tratamento de osteomalácia foi restrita para artigos em humanos e publicados desde janeiro de 2000 até novembro de 2009. Essa busca encontrou 73 artigos que foram revisados, sendo incluídos neste Protocolo os artigos de interesse. A busca para artigos de tratamento de raquitismo usou as mesmas restrições e foi restrita para artigos da língua inglesa, localizando 283 artigos. Foi realizada busca na base de dados Embase. Foram incluídos na revisão artigos não indexados e consultados livros-texto de nefrologia e endocrinologia. Também foi consultado o UpToDate 17.3, através do site <http://www.uptodateonline.com/online/index.do>.

Em 07/01/2016, foi realizada atualização da busca na literatura com os critérios de inclusão originalmente empregados. Na base MEDLINE/PubMed, foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia “Osteomalacia” [Mesh] OR “Rickets”[Mesh] AND “Diagnosis”[Mesh] Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, From 2009/12/01, Humans, English, Portuguese, Spanish. Nessa busca foram localizados 27 estudos, dos quais cinco foram incluídos neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). A segunda busca foi realizada com os termos (“Osteomalacia”[Mesh]) AND “Rickets”[Mesh]) AND “Therapeutics”[Mesh]) e com os mesmos limites da busca anteriormente descrita. Nessa busca foram localizados 21 estudos; destes, três apresentavam critérios para inclusão, porém dois já haviam sido incluídos a partir da busca anterior, restando um artigo adicional a ser incluído neste Protocolo.

Na base Embase, também foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia ‘osteomalacia’/exp OR ‘rickets’/exp AND ‘diagnosis’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-12-2009]/sd. Nessa busca, foram identificados 17 estudos; destes, dois apresentavam critérios para inclusão e já haviam sido incluídos a partir das buscas anteriores. A segunda busca utilizou a estratégia ‘osteomalacia’/exp OR ‘rickets’/exp AND ‘therapy’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-12-2009]/sd. Essa busca identificou 57 estudos, sendo que seis apresentavam critérios para inclusão. Destes, quatro artigos já haviam sido identificados nas buscas anteriores, um era um estudo apresentado em congresso que também já havia sido selecionado das buscas anteriores, restando um artigo adicional que foi incluído neste Protocolo.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se os termos de busca “osteomalacia: title, abstract, keywords” OR “rickets: title, abstract, keywords”, não houve recuperação de nenhuma revisão completa.

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, avaliando métodos de tratamento alternativos ou técnicas ou produtos não aprovados no Brasil, com graves problemas metodológicos ou resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em nova recomendação. Foi ainda consultada a base de dados UpToDate versão 19.3 e incluídos artigos de conhecimento do autor, resultando na inclusão de 10 referências na atualização deste PCDT.

2 INTRODUÇÃO

O raquitismo e a osteomalácia são doenças caracterizadas pelo defeito de mineralização do osso. A osteomalácia ocorre por defeito na mineralização da matriz óssea, se apresenta na vida adulta e é uma das causas de baixa densidade mineral óssea; raquitismo é o defeito de mineralização das cartilagens de crescimento na criança e se apresenta com retardo no crescimento e deformidades esqueléticas (1).

O defeito na mineralização óssea que caracteriza a patogênese dessas duas doenças pode ocorrer por várias razões: alteração na produção do osteoide; falta dos substratos (cálcio ou fósforo); carência nutricional; deficiência ou incapacidade de absorver, metabolizar ou utilizar a vitamina D; tubulopatia perdedora de fósforo; deficiência da enzima fosfatase alcalina (hipofosfatasia); alteração no pH do osso (nas acidoses metabólicas); ou presença de substâncias inibidoras da mineralização (como bisfosfonados, alumínio e flúor) (2).

A deficiência de vitamina D é uma das principais causas tanto de raquitismo como de osteomalácia. Essa vitamina normalmente é sintetizada na pele humana exposta a raios ultravioleta B (UVB) e é transformada no fígado em 25-hidroxivitamina D, que é a forma mais abundante da vitamina e é medida como seu marcador de suficiência. No rim, sob controle mais estrito, é sintetizada a forma mais ativa dessa vitamina, a 1,25-dihidroxivitamina D. Uma das principais causas de raquitismo é a hipofosfatemia, que pode ocorrer por perda tubular de fosfato secundária ao excesso de hormônio da paratireoide (PTH) ou não. Essa alteração pode ocorrer como parte da síndrome de Fanconi, na qual há defeito tubular proximal, tendo o mieloma múltiplo como causa mais comum em adultos (3). Outra causa são as tubulopatias perdedoras de fósforo primárias, que podem ser herdadas ou adquiridas (4).

O raquitismo pode ser classificado em hipocalcêmico ou hipofosfatêmico. Esses dois subtipos apresentam etiopatogenia e características clínicas e laboratoriais diferentes. No entanto, em ambos há hipofosfatemia (5). As causas mais comuns de raquitismo hipocalcêmico são a deficiência de vitamina D ou resistência à sua ação, enquanto que o raquitismo hipofosfatêmico é mais comumente causado por perda renal de fosfato. As causas de raquitismo também podem ser divididas em carenciais (que compreendem a exposição solar inadequada ou a ingestão inadequada de vitamina D, cálcio ou fósforo), dependentes de vitamina D (sendo o tipo I secundário a um defeito genético que diminui a hidroxilação renal da vitamina D e o tipo II secundário a um defeito genético no receptor de vitamina D) e resistentes à vitamina D (decorrentes de perda renal de fosfato) (1).

Outras causas mais raras de raquitismo são secundárias a tumores e doenças que cursam com má-absorção intestinal. O uso de alguns medicamentos também pode causar raquitismo, como diuréticos de alça, glicocorticoides, anticonvulsivantes e produtos à base de alumínio (6). Nos casos hereditários, diversas doenças já foram descritas como causadoras do raquitismo hipofosfatêmico, podendo cursar com um aumento da atividade do fator de crescimento do fibroblasto 23 (raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante e raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo) ou com defeitos nos canais de reabsorção de fósforo dependente de sódio (raquitismo hipofosfatêmico com hipercaleiúria hereditário). Dessas, a mais comum é o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X (4, 7).

Em relação à osteomalácia, a sua causa mais comum é a deficiência de vitamina D, que pode ser secundária a uma alteração em qualquer um dos passos do seu metabolismo ou ação. No nosso meio, ocorre mais frequentemente por deficiência dietética e de exposição solar, mas também pode ser causada por má absorção intestinal (8), insuficiência renal crônica ou resistência à sua ação. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, tanto em adultos jovens quanto em idosos, variam conforme a região geográfica, dependendo da latitude, sendo mais adequados perto da linha do Equador. Essas concentrações também variam conforme a estação do ano (9).

Estudos brasileiros mostraram que a prevalência de hipovitaminose D também varia conforme a população estudada, havendo estudos que não encontraram deficiência de vitamina D no Nordeste e em São Paulo (10, 11) e estudos que mostraram uma prevalência de 78% em pacientes internados em equipes de medicina interna e de 85% em pacientes idosos moradores de lares no Rio Grande do Sul (12, 13). Um estudo de uma coorte de adultos em São Paulo mostrou pico de vitamina D no outono e nadir na primavera, refletindo a insolação UV do mês anterior (14). Também em São Paulo, a prevalência de hipovitaminose D foi alta em idosos, ambulatoriais ou internados (11). Mais recentemente, um estudo realizado em Belo Horizonte mostrou prevalência de 42,4% de hipovitaminose D em pacientes ambulatoriais (15).

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)

- E55.0 Raquitismo ativo
- E55.9 Deficiência não especificada de vitamina D
- E64.3 Sequelas do raquitismo
- E83.3 Distúrbios do metabolismo do fósforo
- M83.0 Osteomalácia puerperal
- M83.1 Osteomalácia senil
- M83.2 Osteomalácia do adulto devido à má-absorção
- M83.3 Osteomalácia do adulto devido à desnutrição
- M83.8 Outra osteomalácia do adulto

4 DIAGNÓSTICO

4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O raquitismo pode apresentar-se como baixa estatura ou diminuição da velocidade de crescimento. Além disso, tem como característica a presença de deformidades esqueléticas que mais comumente atingem as partes do esqueleto com o crescimento mais rápido: antebraço distal, joelhos e junções costovertebrais. Os sinais típicos de raquitismo em geral são encontrados em quadros mais avançados e incluem atraso no fechamento das fontanelas; craniotabes; rosário raquítico, isto é, aumento das articulações costovertebrais; sulcos de Harrison, que são causados pela tração dos músculos diafragmáticos nas costelas; aumento do punho e curvatura distal no rádio e ulna; curvatura progressiva do fêmur e da tíbia (6). Essas alterações dependem da idade, sendo mais comuns as alterações em membros inferiores em crianças que já iniciaram a deambular.

Outras alterações encontradas no raquitismo são mais específicas de algumas das suas causas. Nos pacientes com raquitismo hipocalcêmico, pode ser encontrada hipoplasia do esmalte dentário, convulsões neonatais, diminuição do tônus muscular e aumento de infecções. No raquitismo hipofosfatêmico, ocorrem mais comumente abscessos dentários (6). Nos pacientes com raquitismo dependente de vitamina D tipo II, frequentemente se observa alopecia (16).

A osteomalácia pode ser assintomática. Quando sintomática, apresenta-se com sintomas inespecíficos como dor óssea difusa e fraqueza muscular. A dor óssea é geralmente mais pronunciada na coluna lombar, pelve e extremidades inferiores, onde podem ocorrer fraturas com trauma mínimo. Um sinal clínico importante é dor à palpação desses locais. A fraqueza muscular caracteristicamente é proximal e associada com hipotonia, atrofia e desconforto à movimentação. Deformidades esqueléticas são raras em adultos, porém podem ocorrer em pacientes com osteomalácia de longa duração (17).

4.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A avaliação dos pacientes com raquitismo deve incluir a dosagem da fosfatase alcalina sérica. Usualmente esse exame apresenta-se com valores muito acima da referência para idade e, além disso, é um exame útil para o acompanhamento da atividade da doença. Outros exames dependem da causa do raquitismo. Os pacientes com raquitismo geralmente apresentam hipofosfatemia, porém o nível sérico de cálcio é normal nos pacientes com raquitismo hipofosfatêmico. Já nos pacientes com raquitismo hipocalcêmico, o cálcio sérico é baixo ou próximo ao limite inferior do normal. Os níveis séricos do PTH tende a estar elevados no raquitismo hipocalcêmico e normal no raquitismo hipofosfatêmico. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D estarão baixos se a causa do raquitismo for deficiência de vitamina D (o valor de referência varia conforme a técnica utilizada para a medida, mas valores acima de 75 nmol/L ou 30 ng/mL são considerados como necessários para maximizar os efeitos benéficos da vitamina D na saúde) (1).

Outros exames relevantes para avaliar a causa de raquitismo são a dosagem de creatinina sérica, pressão parcial de CO₂ e enzimas hepáticas, para exclusão de doença renal ou hepática como causas do raquitismo (6). Os casos de raquitismo dependente de vitamina D idealmente devem ser encaminhados para serviços especializados com endocrinologistas para diagnóstico e tratamento adequados. Do mesmo modo, as alterações laboratoriais da osteomalácia são dependentes da sua causa (Quadro 1). No diagnóstico, em geral, algum dos seguintes exames laboratoriais encontra-se alterado: dosagem sérica de cálcio, fósforo, PTH, 25-hidroxivitamina D e fosfatase alcalina, no soro, excreção urinária de fósforo e cálcio (1).

Para o diagnóstico das formas de raquitismo ou osteomalácia secundárias à perda renal de fósforo, é importante o cálculo da taxa de reabsorção tubular de fósforo (TRP) que é feita pela aplicação da seguinte fórmula: $TRP: (1 - \text{fração de excreção de fósforo}) \times 100 = (1 - \frac{Pu \times Creatp}{Pp \times Creatu}) \times 100$, em que Pu é concentração de fósforo urinário, Creatp é concentração de creatinina plasmática, Pp é a concentração de fósforo plasmática, e Creatu é a concentração de creatinina urinária.

A fosfatúria é considerada aumentada, isto é, hiperfosfatúria, quando a TRP está acima de 85% em pacientes com hipofosfatemia (18). A hipofosfatemia renal é diagnosticada quando o nível sérico do PTH é normal, em paciente hipofosfatêmico com hiperfosfatúria.

Em um estudo retrospectivo com 17 pacientes com osteomalácia comprovada em biópsia óssea, as anormalidades laboratoriais encontradas foram as seguintes: fosfatase alcalina elevada em 94% dos pacientes, hipocalcemia ou hipofosfatemia em 47% (os dois abaixo do valor de referência em 12%), hipocalciúria em 18%, baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D em 29% e PTH elevado em 41%. Todos os pacientes apresentavam pelo menos duas das seguintes alterações: hipocalcemia, hipofosfatemia, elevação da fosfatase alcalina ou alteração radiológica sugestiva de osteomalácia (19).

Portanto, a avaliação laboratorial de pacientes com suspeita de osteomalácia deve ser iniciada com a solicitação dos exames supracitados. Para determinação de sua causa, os padrões descritos no Quadro 1 devem ser conhecidos. Se houver suspeita de deficiência de vitamina D, pode-se tentar um teste terapêutico com vitamina D (item Tratamento).

Quadro 1: Alterações laboratoriais nas diferentes causas de osteomalácia (20)

CAUSA	CÁLCIO SÉRICO	FÓSFORO SÉRICO	PTH	25 - HIDROXI-VITAMINA D	FOSFATASE ALCALINA	EXCREÇÃO DE FÓSFORO	EXCREÇÃO DE CÁLCIO
Deficiência de vitamina D	N ou B	B	E	B	E	B	B
Perda de fósforo	N	B	N	N	E/B	E	N/E
Acidose metabólica	N	B	E	N	N	E	E
Hipofosfatasia	N	N	N	N	B	N	N

N=normal **B**=baixo **E**=elevado

4.3. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

As alterações radiológicas decorrentes do raquitismo são mais bem visualizadas nas placas de crescimento dos ossos com crescimento rápido, isto é, na ulna distal e nas metáfises dos joelhos. Os sinais iniciais são o alargamento das epífises ósseas e a perda da definição da zona entre a epífise e a metáfise. Com a progressão da doença podem aparecer outros sinais como escavações, cistos e desorganização da placa de crescimento. Outras alterações são diminuição do padrão trabecular, osteopenia e corticais finas. Em quadros graves, podem ser encontradas fraturas patológicas e pseudofraturas de Looser, que são linhas radioluscentes, de 2-5 mm de largura, com bordas escleróticas, bilaterais e perpendiculares à margem cortical do osso (17).

A osteomalácia pode apresentar-se com baixa densidade mineral óssea. Um achado comum, porém não muito específico, é o adelgaçamento da cortical do osso. Achados radiológicos mais específicos são as alterações em corpos vertebrais e as pseudofraturas de Looser, que são o achado radiológico mais característico da osteomalácia e são mais frequentemente encontradas no colo femoral, mas também podem ser encontradas em outros ossos. Essa alteração foi encontrada em 18% dos pacientes em um estudo com 17 pacientes diagnosticados a partir de biópsia óssea (19). Os corpos vertebrais apresentam-se com perda da trabeculação óssea e conseqüente aparência de uma radiografia de baixa qualidade. Com o avanço da doença, as vértebras parecem grandes e biconvexas (20).

4.4. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

O exame padrão-ouro para o diagnóstico de osteomalácia é análise histológica do osso, com marcação por tetraciclina. Esses antibióticos são depositados como uma banda no local de mineralização e, como são fluorescentes, podem ser vistos no microscópio. Pode-se então medir a distância entre duas bandas de tetraciclina e estimar a taxa de crescimento do osso. O valor normal é de 1 microm/dia. Para o diagnóstico, deve estar presente a diminuição da distância entre as bandas de tetraciclina e o aumento importante do osteoide (matriz não mineralizada) (20). Apesar de ser considerado padrão-ouro, a avaliação histológica é raramente empregada em função de ser um exame invasivo e de o diagnóstico poder ser feito com base em critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos.

O raquitismo é caracterizado por alterações na placa epifisária de crescimento, a qual apresenta zona de hipertrofia alongada e desorganização da arquitetura das colunas celulares. Além disso, a calcificação é retardada ou ausente, a vascularização é irregular através de canais defeituosos e a camada esponjosa das metáfises mostra barras de cartilagem não calcificadas (21).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes com diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico de raquitismo ou osteomalácia, com ou sem exame histopatológico, conforme o item “4. Diagnóstico” deste Protocolo.

O tratamento com calcitriol requer, adicionalmente, a presença dos seguintes critérios:

- a. Crianças e adolescentes sem resposta à reposição (vide em 7.4 Benefícios Esperados) com vitamina D e cálcio, devido a:
 - Dependência de vitamina D tipo I (deficit de síntese de 1,25-dihidroxitamina D);
 - Dependência de vitamina D tipo II (resistência à ação da 1,25-dihidroxitamina D);
 - Hipofosfatemia não hipercalcêmica;
 - Resistência à vitamina D;
 - Secundário à doença hepática; ou
 - Secundário a tumor.
- b. Adultos com as mesmas doenças acima e com dor óssea ou fraturas que não se consolidam.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que possuem contraindicação ou hipersensibilidade ao medicamento preconizado ou aos componentes da fórmula.

7 TRATAMENTO

O tratamento do raquitismo por deficiência de vitamina D deve ser feito com a suplementação dessa vitamina. Além disso, doses adequadas de cálcio e exposição solar devem ser orientadas. Suplementação de vitamina D está recomendada para crianças a partir de 1-2 meses de vida até a adolescência (400 UI por dia) para prevenção da deficiência vitamínica (22). Em regiões onde a ingestão de cálcio é insuficiente, a suplementação da dieta com esse elemento também já se demonstrou eficaz em diminuir achados radiológicos compatíveis com raquitismo (23).

O tratamento do raquitismo já foi investigado em ensaios clínicos randomizados (ECRs). Um ECR aberto com 42 crianças na Turquia comparou cálcio, vitamina D ou a combinação dos dois medicamentos para o tratamento do raquitismo secundário à deficiência de vitamina D. Nesse estudo, a combinação de tratamentos alcançou desfechos bioquímicos, isto é, níveis séricos de cálcio e fosfatase alcalina, melhores que os dois tratamentos separados. Apesar da conclusão dos autores ser de que o tratamento combinado é melhor que os dois tratamentos separados, os grupos randomizados para somente cálcio ou somente vitamina D apresentaram uma melhora nos níveis de fosfatase alcalina e nas alterações radiológicas em comparação com o início do estudo, e essa diferença foi similar quando todos os grupos foram comparados (24). Um estudo mais recente, realizado na Índia, com desfecho semelhante (ECR comparando uso de cálcio, vitamina D ou a combinação de ambos), apresentou resultados semelhantes (25).

Outro ECR, duplo cego, em crianças na Nigéria, que incluiu 123 crianças com raquitismo, também comparou o tratamento com vitamina D, cálcio ou a combinação de ambos. Nesse estudo, as crianças que receberam cálcio e tratamento combinado apresentaram melhores desfechos, isto é, elevação do nível sérico de cálcio e queda no nível sérico de fosfatase alcalina, quando comparadas com o grupo que

recebeu apenas vitamina D, demonstrando que a ingestão de cálcio é parte importante do tratamento (26). Esse mesmo grupo de pesquisadores avaliou se a adição de vitamina D (50.000 UI por mês) em crianças com raquitismo já em uso de cálcio (aproximadamente 938 mg duas vezes por dia) melhorava desfechos radiológicos e laboratoriais. A adição de vitamina D à reposição de cálcio demonstrou uma tendência de melhora do desfecho primário (67% no grupo randomizado para vitamina D vs. 44% no grupo placebo, $P = 0,06$) (27).

Um ECR testou o uso de paricalcitol em pacientes com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X. Nesse estudo foram randomizados 33 pacientes para uso de paricalcitol ou placebo pelo período de 1 ano e avaliados exames laboratoriais depois desse período. No grupo tratamento ativo houve uma diminuição da área sob a curva do PTH em 17%, e no grupo placebo essa medida aumentou 20% (desfecho primário do estudo). Outros exames laboratoriais também demonstraram melhora quando comparados os grupos tratamento ativo e placebo: aumento do fósforo sérico e diminuição da fosfatase alcalina. Apesar desses resultados, o uso de paricalcitol nesse cenário clínico ainda carece de estudos com os seguintes desfechos clínicos: fraturas, deformidades ósseas, altura final em crianças, sendo, portanto, não recomendado neste PCDT (28).

A maioria dos estudos existentes sobre o uso do calcitriol no raquitismo dependente de vitamina D tipo I e tipo II são séries de casos (29, 30). Nos pacientes com raquitismo dependente da vitamina D tipo II, a resposta ao tratamento é menos previsível, uma vez que depende do grau de defeito no receptor. Da mesma forma, o tratamento dos raquitismos hipofosfatêmicos é fundamentado, igualmente, em série de casos e entendimento fisiopatológico (31). Esses pacientes devem ser tratados com suplementação de fósforo e calcitriol (caso não respondam a vitamina D e cálcio), a não ser nos casos de raquitismo hipofosfatêmico com hipercalcúria (acima de 4 mg/kg de peso em urina coletada em 24 horas) hereditário, nos quais se recomenda não usar calcitriol, pois pacientes com essa condição apresentam um nível elevado de 1,25-dihidróxivitamina D (32).

No caso da osteomalácia, o primeiro objetivo do tratamento é a correção da sua causa básica, quando possível. Além disso, devem ser corrigidos os distúrbios decorrentes (hipocalcemia, hipofosfatemia). O tratamento, tanto da causa quanto das alterações do metabolismo ósseo decorrente, irá variar conforme o mecanismo de desenvolvimento da osteomalácia.

Como no raquitismo, na deficiência de vitamina D a suplementação deve ser feita com vitamina D e não com calcitriol. Diversos estudos têm proposto esquemas diferentes de doses e o aspecto mais importante parece ser a dose cumulativa e não a sua frequência. Um ECR que comparou três posologias diferentes em mulheres idosas com fratura de quadril prévia (1.500 UI por dia, 10.500 UI por semana e 45.000 UI por mês) demonstrou que os três grupos de tratamento apresentaram aumento dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D semelhantes (33). Outros esquemas propostos são o uso de dose de ataque de vitamina D (50.000 UI por semana por 6 a 8 semanas), seguida de dose de manutenção de 800 a 1.000 UI por dia e até o uso de 100.000 UI a cada 3 meses (2). Estudos têm abordado este tema. Mondal et al. avaliaram 61 crianças com raquitismo carencial utilizando dois esquemas diferentes de reposição de vitamina D: 60.000 UI, via oral, uma vez por semana, por 4 semanas ou 600.000 UI, intramuscular, em dose única. Não foram observadas diferenças em parâmetros radiológicos ou laboratoriais entre os dois grupos (34). Um segundo estudo, publicado por Mittal et al., comparou doses únicas e diárias de 300.000 UI e 600.000 UI em 76 crianças com raquitismo clínico e radiológico. Depois de 3 meses, os dois grupos apresentavam desfechos clínicos, laboratoriais e radiológicos semelhantes. Além disso, a maioria dos pacientes em ambos os grupos (62,5% e 64,3%) permaneceu com níveis séricos de vitamina D < 20 ng/mL (35).

Diversos estudos têm demonstrado que esse tratamento corrige as alterações do metabolismo ósseo e melhora os sintomas e a força muscular (2). Além disso, estudos recentes têm demonstrado redução do número de quedas, que são um fator de risco importante para fraturas. Existem evidências que a suplementação de

vitamina D pode ter também outros benefícios, como melhora em eventos cardiovasculares e até redução da mortalidade (36). Pacientes com deficiência de vitamina D, como os pacientes com raquitismo, também devem ter aporte adequado de cálcio.

Dessa forma, pacientes com diagnóstico de raquitismo ou osteomalácia secundários à deficiência de vitamina D e cálcio de etiologia carencial devem ser tratados com vitamina D e cálcio. Pacientes com raquitismo hipofosfatêmico hipercalcúrico devem receber somente fósforo, enquanto que nos casos de raquitismo associado a neoplasias, o tratamento é o da doença básica. Somente os pacientes com etiologia carencial e com alguma das situações citadas nos critérios de inclusão é que deverão receber calcitriol.

7.1 FÁRMACOS

Os fármacos utilizados para tratamento do raquitismo e da osteomalácia são a vitamina D, o calcitriol, as preparações com cálcio e as preparações com fósforo.

- **Vitamina D:** no Brasil existem preparações de vitamina D com cálcio e vitamina A e preparações com vitamina D isolada. É importante que a dose de vitamina D seja prescrita de acordo com a apresentação de cada um desses representantes, pois pode haver grandes variações entre eles. O tratamento deve ser feito com as doses sugeridas em 7.2 Esquemas de Administração, que é sempre em relação à dose de vitamina D. Em relação às preparações combinadas com cálcio e vitamina, deve-se ter cuidado para evitar doses excessivas de cálcio e vitamina A.
- **Preparações de cálcio:** existem diversas preparações de cálcio disponíveis no Brasil com diferentes sais de cálcio, via de administração (via oral e endovenosa) e dose de cálcio elemento. O tratamento deve ser feito com as doses sugeridas no item Esquemas de administração, que é sempre em relação ao cálcio elemento.

Seguem as apresentações disponíveis de vitamina D e (colecalfiferol) cálcio:

- Carbonato de cálcio: comprimidos de 1.250 mg;
- Carbonato de cálcio + colecalfiferol: comprimidos de 500 mg + 200 UI;
- Carbonato de cálcio + colecalfiferol: comprimidos de 500 mg + 400 UI;
- Carbonato de cálcio + colecalfiferol ou fosfato de cálcio tribásico e colecalfiferol: comprimidos de 600 mg + 400 UI.

- **Calcitriol:** cápsula de 0,25 mcg.

- **Preparações de fósforo:** Inexistem preparações comerciais de fósforo no Brasil, sendo que a administração desse elemento é feita com o uso de soluções fosfatadas, cuja fórmula encontra-se nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Solução Fosfatada (15 mg de fósforo elementar por mL de solução) (31)

COMPONENTE	QUANTIDADE
Fosfato de sódio monobásico	11,55 g
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	55,6 g
Xarope simples	300 mL
Solução conservante	10 mL
Essência	1 mL
Água destilada	1.000 mL

Tabela 2 – Fórmula de comprimido de fosforo (1 cp = 250 mg de fósforo elementar)

COMPONENTE	QUANTIDADE
Fosfato de sódio monobásico	130 mg
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	852 mg
Fosfato de potássio monobásico	155 mg
Excipiente	qsp (*) – 1 cp

(*) qsp = quantidade suficiente para

7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Vitamina D:** para crianças com raquitismo por deficiência de vitamina D, a recomendação atual de tratamento é feita conforme a idade: crianças menores de um mês devem receber 1.000 UI por dia, crianças de 1 a 12 meses devem receber 1.000 a 5.000 UI por dia, e crianças com mais de um ano devem receber 5.000 UI por dia. Esses pacientes também devem receber dose adequada de cálcio (30 a 75 mg/kg/dia em cálcio elemento) (37). Para adultos com deficiência de vitamina D, vários esquemas posológicos já foram propostos. Podem ser administradas doses semanais de 50.000 UI por 6 a 12 meses, seguidas de dose de reposição de 2.000 UI por dia. Em pacientes com doenças que cursam com má-absorção, doses maiores podem ser necessárias, de acordo com a resposta clínica e laboratorial.
- Calcitriol:** a dose inicial de calcitriol para o raquitismo dependente de vitamina D do tipo I é de **0,01** mcg/kg dia para crianças com peso menor que 10 kg e **0,02** mcg/kg para criança acima desse peso e adultos. Essa dose é mantida até resolução das lesões ósseas, e após é prescrita dose de manutenção que varia de 0,25 mcg a 1 mcg/dia. As doses de início e de manutenção podem variar de acordo com a gravidade da doença e a resposta ao tratamento. Os pacientes com raquitismo dependente de vitamina D do tipo II devem ser tratados inicialmente com 2 mcg de calcitriol e 1.000 mg de cálcio elemento por dia. As doses devem ser individualizadas nesses pacientes conforme a resposta clínica e laboratorial. Nos casos de raquitismo hipofosfatêmico secundário à perda tubular de fósforo, a dose recomendada de calcitriol é de 0,03 a 0,07 mcg/kg/dia, em uma ou duas doses (31). Os pacientes com raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalcúria não devem receber calcitriol, pois apresentam níveis elevados de 1,25-dihidroxitamina D (7). As doses de calcitriol para a resistência à vitamina D são de 0,01 a 0,02 mcg/kg por dose, em duas doses diárias. Em pacientes com doença hepática, pode-se também iniciar com essas doses com ajustes baseados na resposta clínica e laboratorial. Para o tratamento de osteomalácia, em geral inicia-se com 0,25 mcg por dia, com ajuste da dose conforme a resposta clínica e laboratorial.
- Preparações de cálcio:** para crianças com raquitismo secundário à deficiência de cálcio, a dose recomendada é de 1.000 mg de cálcio elemento por dia (26).
- Preparações de fósforo:** a dose de fósforo recomendada para o tratamento de formas de raquitismo com perda urinária de fósforo é de 30 a 60 mg/kg/dia. Deve-se iniciar com doses mais baixas e promover um aumento gradativo. O fósforo deve ser administrado de quatro a seis vezes por dia para pacientes com a forma de raquitismo mencionada acima, com intervalo entre a administração do medicamento e a ingestão de leite (4).

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO)

Nos pacientes com raquitismo e osteomalácia secundários à deficiência de vitamina D, o tratamento com vitamina D deve ser mantido até a normalização das alterações bioquímicas e radiológicas e a resolução dos sintomas. Após esse período, o paciente deve utilizar uma dose de manutenção, não sendo mais necessárias doses para reposição de deficiência.

Nos pacientes que apresentam indicação para o uso de calcitriol, o tratamento deve ser mantido até o término do crescimento nas crianças. Na fase adulta, esses pacientes devem ser tratados se apresentarem sintomas de dor óssea ou fraturas que não consolidam.

As reposições de cálcio e fósforo em geral devem ser mantidas por toda a vida.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

No caso da osteomalácia secundária à deficiência de vitamina D, espera-se resolução dos sintomas e das alterações no metabolismo ósseo, além de melhora da densidade mineral óssea. O aumento da excreção urinária de cálcio é um indicador relevante da melhora dos níveis de vitamina D.

O tratamento das formas hipofosfatêmicas de raquitismo provoca redução dos níveis plasmáticos de fosfatase alcalina, que podem atingir a faixa de normalidade ou situar-se discretamente acima dos valores normais. Por outro lado, o tratamento não resulta em normalização dos níveis plasmáticos de fósforo ou da reabsorção tubular de fosfato. Apesar de melhorar, o tratamento não restaura totalmente o ritmo de crescimento. As deformidades ósseas secundárias podem ser prevenidas e algumas vezes corrigidas com esse tratamento (31).

8 MONITORIZAÇÃO

Em crianças e adolescentes que estão sendo tratadas com vitamina D, deve-se monitorar a dosagem de níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e dosagens de níveis urinários de cálcio 4 semanas após o início do tratamento, objetivando-se melhora ou normalização desses parâmetros. Após essa primeira avaliação, esses exames devem ser repetidos em 3 meses juntamente com radiografias dos sítios atingidos, para avaliação de resolução das lesões.

As crianças e adolescentes tratadas com calcitriol devem ser monitorizadas mensalmente no início do tratamento com dosagem de níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH e dosagem de níveis urinários de cálcio. Radiografias das áreas atingidas devem ser feitas no primeiro mês e 3 meses após o início do tratamento. Essas avaliações devem ser feitas em menos tempo naqueles pacientes em uso de doses elevadas de calcitriol. Na fase de manutenção do tratamento, as avaliações devem ser realizadas trimestralmente e a dose ajustada para alcance da resposta terapêutica.

Os principais efeitos adversos do tratamento com vitamina D ou seus análogos são a hipercalcemia e a hipercalcúria. O calcitriol apresenta taxas mais elevadas dessas complicações, por isso o monitoramento deve ser mais rigoroso. Nestes casos, o medicamento deve ser suspenso ou ter sua dose reduzida.

A reposição de fósforo pode apresentar efeitos colaterais transitórios como dor abdominal e diarreia. Além disso, a palatabilidade das formas disponíveis de fósforo para reposição dificulta o seu uso. O tratamento desses tipos de raquitismo deve ser interrompido 1 semana antes das cirurgias ortopédicas eletivas, com o intuito de se prevenir a hipercalcemia secundária à imobilização prolongada no pós-operatório. Outras complicações relacionadas a essas doenças e ao seu tratamento incluem o hiperparatireoidismo secundário e terciário e a nefrocalcinose, relacionadas ao uso de dose excessiva de fósforo com hipocalcemia secundária que estimula a secreção de PTH. Por essas razões, os pacientes devem ser avaliados trimestralmente por meio de exame clínico e dosagens séricas

de cálcio, fósforo, creatinina e fosfatase alcalina. Dosagens urinárias de cálcio, fósforo e creatinina também são importantes. A dosagem de PTH e a ultrassonografia renal devem ser realizadas anualmente (31). Se o paciente apresentar hiperparatireoidismo terciário ou nefrocalcinose, deve ser avaliado para o controle dessas complicações.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes com diagnóstico de raquitismo ou osteomalácia devem ser tratados (ver em 7.3 TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO) enquanto persistirem as alterações do metabolismo ósseo, muitas vezes indefinidamente, e reavaliados uma vez ao ano.

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 prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento 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.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. Metabolic bone disease. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Price DC, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2008. p. 1269-310.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
3. Clarke BL, Wynne AG, Wilson DM, Fitzpatrick LA. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: clinical and diagnostic features. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(4):479-90.
4. de Menezes Filho H, de Castro LC, Damiani D. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(4):802-13.
5. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(4):392-401.
6. Nield LS, Mahajan P, Joshi A, Kamat D. Rickets: not a disease of the past. *Am Fam Physician*. 2006;74(4):619-26.
7. Bastepe M, Jüppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(2):171-80.
8. Tovey FI, Hall ML, Eil PJ, Hobsley M. A review of postgastrectomy bone disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;7(6):639-45.
9. Premaor MO, Furlanetto TW. [Vitamin D deficiency in adults: to better understand a new presentation of an old disease]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(1):25-37.

10. Linhares ER, Jones DA, Round JM, Edwards RH. Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. *Am J Clin Nutr.* 1984;39(4):625-30.
11. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Maeda SS, et al. [Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of São Paulo, Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(3):437-42.
12. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: a prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. *Endocrine.* 2004;24(1):47-53.
13. Scalco R, Premaor MO, Fröhlich PE, Furlanetto TW. High prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in elders living in nonprofit homes in South Brazil. *Endocrine.* 2008;33(1):95-100.
14. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1649-54.
15. Silva BC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MM. Prevalence of vitamin D deficiency and its correlation with PTH, biochemical bone turnover markers and bone mineral density, among patients from ambulatories. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):482-8.
16. Macedo LC, Soardi FC, Ananias N, Belangero VM, Rigatto SZ, De-Mello MP, et al. Mutations in the vitamin D receptor gene in four patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(8):1244-51.
17. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet.* 2014;383(9929):1665-76.
18. Mughal Z. Rickets in childhood. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2002;6(3):183-90.
19. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Am J Med.* 1993;95(5):519-23.
20. Menkes CJ. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 05/12/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-osteomalacia>.
21. Mechica JB. Raquitismo e osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1999; 43(6):457-46.
22. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-52.
23. Thacher TD, Fischer PR, Isichei CO, Zoakah AI, Pettifor JM. Prevention of nutritional rickets in Nigerian children with dietary calcium supplementation. *Bone.* 2012;50(5):1074-80.
24. Kutluk G, Cetinkaya F, Başak M. Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. *J Trop Pediatr.* 2002;48(6):351-3.
25. Aggarwal V, Seth A, Marwaha RK, Sharma B, Sonkar P, Singh S, Aneja S. Management of nutritional rickets in Indian children: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2013;59(2):127-33.
26. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Reading JC, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med.* 1999;341(8):563-8.
27. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. Vitamin D treatment in calcium-deficiency rickets: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2014;99(9):807-11.

28. Carpenter TO, Olear EA, Zhang JH, Ellis BK, Simpson CA, Cheng D, et al. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3103-11.
29. Hochberg Z. Vitamin-D-dependent rickets type 2. *Horm Res.* 2002;58(6):297-302.
30. Delvin EE, Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM. Vitamin D dependency: replacement therapy with calcitriol? *J Pediatr.* 1981;99(1):26-34.
31. de Menezes Filho HC, Correa PH. Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X. Projeto Diretrizes [Internet]. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2004. [acesso em 18/05/2009]. Disponível em http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/29-RaquitisH.pdf.2004.
32. Tieder M, Arie R, Bab I, Maor J, Liberman UA. A new kindred with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: implications for correct diagnosis and treatment. *Nephron.* 1992;62(2):176-81.
33. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3430-5.
34. Mondal K, Seth A, Marwaha RK, Dhanwal D, Aneja S, Singh R, Sonkar P. A randomized controlled trial on safety and efficacy of single intramuscular versus staggered oral dose of 600 000IU Vitamin D in treatment of nutritional rickets. *J Trop Pediatr.* 2014;60(3):203-10.
35. Mittal H, Rai S, Shah D, Madhu SV, Mehrotra G, Malhotra R.K. et al. 300,000 IU or 600,000 IU of oral vitamin D3 for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2014;51(4):265-72.
36. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1730-7.
37. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008;122(2):398-417.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CALCITRIOL

Eu, _____ (nome do(a) paciente),
declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos
adversos relacionados ao uso do medicamento **calcitriol**, indicado para o tratamento do **raquitismo e
da osteomalácia**.

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

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

- melhor controle da doença;
- melhora dos problemas ósseos e dos sintomas.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso desse medicamento na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- a segurança para o uso do medicamento durante a amamentação deve ser avaliada pelo médico assistente, considerando riscos e benefícios, visto que o medicamento é excretado pelo leite materno;
- os efeitos colaterais já relatados são os seguintes: aumento dos níveis de cálcio no sangue, prisão de ventre, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda do apetite, gosto metálico, dor nos músculos, náusea, vômitos, cansaço e fraqueza. Alguns efeitos crônicos podem incluir conjuntivite, diminuição do desejo sexual, irritabilidade, coceiras, infecções do trato urinário, febre alta, aumento da pressão arterial, batimentos cardíacos irregulares, aumento da sensibilidade dos olhos à luz ou irritação, aumento dos níveis de fósforo no sangue, aumento do colesterol, aumento das enzimas do fígado alanina-aminotransferase (ALT/TGP) e aspartato-aminotransferase (AST/TGO), perda de peso, inflamação no pâncreas e psicose, que é o sintoma mais raro;
- medicamento contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

() Sim () Não

Local:	Data: / /	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
<hr/> Assinatura do paciente ou do responsável legal:		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
<hr/> Assinatura e carimbo do médico		
Data: / /		

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
 Clarice Alegre Petramale
 Vania Cristina Canuto Santos
 Jefferson G. Fernandes (HAOC)
 Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Dayane Gabriele Silveira (DECIT)
 Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
 Fábio Cardoso Reis (DAF)
 Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
 Karen Cristine Tonini (DAF)
 Luciana Costa Xavier (DAF)
 Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
 Ricardo de March Ronsoni (DAF)
 Roberto Eduardo Schneiders (DAF)
 Tacila Pires Mega (DGITS)

COLABORADORES

Letícia Faria Serpa (HAOC)
 Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
 Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
 Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
 Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
 Maria Inez Pordeus Gadelha
 Tacila Pires Mega
 Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
 Paulo Dornelles Picon (HAOC)
 Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR

(ordem de publicação)

Rafael Selbach Scheffel
 Tania Weber Furlanetto
 Bárbara Corrêa Krug
 Candice Beatriz Treter Gonçalves
 Karine Medeiros Amaral
 Paulo Dornelles Picon



Síndrome de Guillain-Barré

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1171, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Síndrome de Guillain-Barré.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a síndrome de Guillain-Barré no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta síndrome;

Considerando que os protocolo clínico e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Síndrome de Guillain-Barré.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da síndrome de Guillain-Barré, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da síndrome de Guillain-Barré.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a síndrome em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 497/SAS/MS, de 24 de dezembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União nº 246, de 24 de dezembro de 2009, seção 1, páginas 220-225.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos para síndrome de Guillain-Barré (SGB) atualmente registrados na ANVISA e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo. Foram avaliados todos os estudos disponíveis nas bases descritas e selecionadas para avaliação, incluindo meta-análises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até a data limite de 01/10/2009.

Na base MEDLINE/PubMed: “Intravenous Immunoglobulins”[Substance Name] AND “Guillain Barre Syndrome”[Mesh]; “Intravenous Immune Globulin”[Substance Name] AND “Guillain Barre Syndrome”[Mesh]; “Immunoglobulins, IV”[Substance Name] AND “Guillain Barre Syndrome”[Mesh]; “Plasmapheresis”[Substance Name] AND “Guillain Barre Syndrome”[Mesh]; “Plasmapheresis”[Substance Name] AND “Guillain Barre Syndrome”[Mesh]; “Plasmapheresis”[Substance Name] AND “Guillain Barre Syndrome”[Mesh]. Limitadas a: “Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial”.

Na base Ovid: Intravenous Immunoglobulins AND Guillain Barre Syndrome AND Clinical Trial [Publication Type]; Plasmapheresis AND Guillain Barre Syndrome AND Clinical Trial [Publication Type].

Na base Cochrane: “Intravenous Immunoglobulins”; “Plasmapheresis”; “Guillain Barre Syndrome”.

Em 26/11/14, foi realizada atualização da busca na literatura. Na base MEDLINE/PubMed, por meio da estratégia de busca (“Guillain-Barre Syndrome”[Mesh]) AND “Therapeutics”[Mesh]. Filters activated: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2009/01/01, Humans, English, Spanish, Portuguese”, foram localizadas 21 referências. Destas, oito foram selecionadas para avaliação na íntegra.

Na base Embase, com a estratégia “‘guillain barre syndrome’/exp AND ‘therapy’/exp AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ((english)/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py”, foram localizados 73 estudos. Foram selecionados nove estudos.

Na Biblioteca Cochrane, com a estratégia ““Guillain-Barre Syndrome” in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2009 to 2014 in Cochrane Reviews”, foram localizadas sete revisões sistemáticas. Destas, cinco foram selecionadas.

Foram excluídos estudos avaliando desfechos não clínicos, estudos com graves problemas metodológicos, bem como estudos avaliando terapias alternativas ou não disponíveis no Brasil. A base eletrônica *UpToDate*[®] versão 19.3 também foi consultada, sendo incluídos artigos de conhecimento do autor. A atualização da busca resultou na inclusão de oito novas referências.

Ao todo, incluem 53 referências neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo(1,2), com incidência anual de 1–4 casos por 100.000 habitantes e pico entre 20 e 40 anos de idade. Inexistem dados epidemiológicos específicos para o Brasil, apenas a distribuição dos subtipos da doença(3). A SGB é uma doença de caráter autoimune que acomete primordialmente a mielina da porção proximal dos nervos periféricos de forma aguda ou subaguda.

Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes com SGB apresentam alguma doença aguda precedente (1 a 3 semanas antes)(4,5), sendo a infecção por *Campilobacter jejuni* a mais frequente (32%), seguida por citomegalovírus (13%), vírus Epstein Barr (10%) e outras infecções virais, tais como hepatite por vírus tipo A, B e C, influenza e vírus da imunodeficiência humana (HIV)(1,6). Outros fatores precipitantes de menor importância são intervenção cirúrgica, imunização e gravidez(7,8).

A maioria dos pacientes percebe inicialmente a doença pela sensação de parestesia nas extremidades distais dos membros inferiores e, em seguida, superiores. Dor neuropática lombar ou nas pernas pode ser vista em pelo menos 50% dos casos(2). Fraqueza progressiva é o sinal mais perceptível ao paciente, ocorrendo geralmente nesta ordem: membros inferiores, braços, tronco, cabeça e pescoço. A intensidade pode variar desde fraqueza leve, que sequer motiva a busca por atendimento médico na atenção básica(9), até ocorrência de tetraplegia completa com necessidade de ventilação mecânica (VM) por paralisia de musculatura respiratória acessória. Fraqueza facial ocorre na metade dos casos ao longo do curso da doença. Entre 5%-15% dos pacientes desenvolvem paresia oftálmica e ptose. A função esfinteriana é, na maioria das vezes, preservada, enquanto a perda dos reflexos miotáticos pode preceder os sintomas sensitivos até mesmo em músculos pouco afetados. Instabilidade autonômica é um achado comum, causando eventualmente arritmias relevantes(1, 6), mas que raramente persistem após duas semanas(8).

A doença usualmente progride por 2 a 4 semanas. Pelo menos 50% a 75% dos pacientes atingem seu nadir na segunda semana, 80% a 92% até a terceira semana e 90% a 94% até a quarta semana(6,10). Insuficiência respiratória com necessidade de VM ocorre em até 30% dos pacientes nessa fase. Progressão de sinais e sintomas por mais de 8 semanas exclui o diagnóstico de SGB, sugerindo, então, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC). Passada a fase da progressão, a SGB entra num platô por vários dias ou semanas, com subsequente recuperação gradual da função motora ao longo de vários meses. Entretanto, apenas 15% dos pacientes ficarão sem nenhum déficit residual após dois anos do início da doença, e 5% a 10% permanecerão com sintomas motores ou sensitivos incapacitantes. A mortalidade nos pacientes com SGB é de aproximadamente 5% a 7%, geralmente resultante de insuficiência respiratória, pneumonia aspirativa, embolia pulmonar, arritmias cardíacas e sepse hospitalar(6,11).

Os fatores de risco para um mau prognóstico funcional são idade acima dos 50 anos, diarreia precedente, início abrupto de fraqueza grave (menos de 7 dias), necessidade de VM e amplitude do potencial da condução neural motora menor que 20% do limite normal(6,12-14). O prognóstico motor é melhor nas crianças, pois necessitam menos de suporte ventilatório e recuperam-se com maior rapidez(6). Recorrência do episódio pode ocorrer em até 3% dos casos, não havendo relação com a forma de tratamento utilizada na fase aguda, conforme se acreditava(15).

O tratamento específico da SGB visa primordialmente a acelerar o processo de recuperação, diminuindo as complicações associadas à fase aguda e reduzindo os déficits neurológicos residuais em longo prazo (7) e inclui o uso de plasmaférese e imunoglobulina humana intravenosa (IgIV).

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)

- G61.0 Síndrome de Guillain-Barré

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SGB é primariamente clínico. No entanto, exames complementares são necessários para confirmar a hipótese diagnóstica e excluir outras causas de paraparesia flácida.

4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os pacientes com SGB devem obrigatoriamente apresentar graus inequívocos de fraqueza em mais de um segmento apendicular de forma simétrica, incluindo musculatura craniana. Os reflexos miotáticos distais não podem estar normais. A progressão dos sinais e sintomas é de suma importância, não podendo ultrapassar 8 semanas e com recuperação 2-4 semanas após fase de platô. Febre e disfunção sensitiva são achados pouco frequentes, devendo levantar suspeita de uma etiologia alternativa, de causa provavelmente infecciosa.

4.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Análise do líquido cefalorraquidiano (líquor): Elevação da proteína no líquido acompanhada por poucas células mononucleares é o achado laboratorial característico, evidente em até 80% dos pacientes após a segunda semana. Entretanto, na primeira semana, a proteína no líquido pode ser normal em até 1/3 dos pacientes. Caso o número de linfócitos no líquido exceda 10 células/mm³, deve-se suspeitar de outras causas de polineuropatia, tais como sarcoidose, doença de Lyme ou infecção pelo HIV(2).

Diagnóstico eletrofisiológico: A SGB é um processo dinâmico com taxa de progressão variável(2). O ideal seria reexaminar o paciente após a primeira semana do início dos sintomas, quando as alterações eletrofisiológicas são mais evidentes e mais bem estabelecidas. É importante salientar que a ausência de achados eletrofisiológicos dentro desse período não exclui a hipótese de SGB. No entanto, a exploração eletrofisiológica faz-se necessária para a exclusão de outras doenças neuromusculares causadoras de paraparesia flácida aguda.

Na condução neural motora, os marcos eletrofisiológicos de desmielinização incluem latências distais prolongadas, lentificação de velocidades de condução, dispersão temporal, bloqueio de condução e latências da Onda-F prolongadas, todos esses parâmetros geralmente simétricos e multifocais. Há controvérsias a respeito da precocidade dos achados eletrofisiológicos. Alguns autores sugerem que o bloqueio de condução seja a alteração mais precoce(16), enquanto outros autores relatam que as latências motoras distais prolongadas e o prolongamento ou a ausência da Onda-F e da Onda-H são os achados mais precoces(17,18).

Na condução neural sensitiva, de 40% a 60% dos pacientes demonstrarão anormalidades tanto na velocidade de condução quanto na amplitude (mais frequente) de vários potenciais desse tipo de condução; tais achados podem estar ausentes durante as primeiras semanas da doença(19). Pode levar até 4 a 6 semanas para que alterações desses potenciais sejam facilmente detectadas(20).

4.3. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Existem vários critérios propostos para a definição do diagnóstico de SGB, sendo exigidos todos os especificados abaixo(12):

- a. Presença de dois critérios essenciais (conforme a seguir);
- b. presença de pelo menos três critérios clínicos sugestivos (conforme a seguir);
- c. ausência de mais de uma situação que reduza a possibilidade de SGB;
- d. ausência de situação que exclua o diagnóstico de SGB; e
- e. análise do líquido e estudo neurofisiológico compatíveis com a doença e investigação adicional criteriosa com intuito de afastar outras etiologias. Nessas situações, deve ser avaliado por consultor médico especialista em doenças neuromusculares.

A seguir estão indicados os critérios essenciais que sugerem, reduzem ou excluem o diagnóstico da SGB, bem como (conforme o Quadro 1, no item 5 Tratamento) uma escala de gravidade da SGB(10).

Críticos essenciais para o diagnóstico da SGB

- a. Fraqueza progressiva de mais de um membro ou de músculos cranianos de graus variáveis, desde paresia leve até plegia.
- b. Hiporreflexia e arreflexia distal com graus variáveis de hiporreflexia proximal.

Críticos sugestivos da SGB

Clínicos:

- a. Progressão dos sintomas ao longo de 4 semanas.
- b. Demonstração de relativa simetria da paresia de membros.
- c. Sinais sensitivos leves a moderados.
- d. Envolvimentos de nervos cranianos, especialmente fraqueza bilateral dos músculos faciais.
- e. Dor.
- f. Disfunção autonômica.
- g. Ausência de febre no início do quadro.

Análise do líquido:

- a. Alta concentração de proteína.
- b. Presença de menos de 10 células/mm³.

Estudo eletrofisiológico típico(6,12):

São necessários três dos quatro critérios abaixo (geralmente ausentes antes de 5-7 dias, podendo não revelar anormalidades em até 15%-20% dos casos após esse período).

- a. Redução da velocidade de condução motora em dois ou mais nervos.
- b. Bloqueio de condução do potencial na condução neural motora ou dispersão temporal anormal em um ou mais nervos.
- c. Prolongamento da latência motora distal em dois ou mais nervos.
- d. Prolongamento de latência da Onda-F ou ausência dessa onda.

Crítérios que reduzem a possibilidade da SGB

- a. Fraqueza assimétrica.
- b. Disfunção intestinal e de bexiga no início do quadro.
- c. Ausência de resolução de sintomas intestinais ou urinários.
- d. Presença de mais de 50 células/mm³ na análise do líquido.
- e. Presença de células polimorfonucleares no líquido.
- f. Nível sensitivo bem demarcado.

Crítérios que excluem a possibilidade da SGB

- a. História de exposição a hexacarbono, presente em solventes, tintas, pesticidas ou metais pesados.
- b. Achados sugestivos de metabolismo anormal da porfirina.
- c. História recente de difteria.
- d. Suspeita clínica de intoxicação por chumbo (ou outros metais pesados).
- e. Síndrome sensitiva pura (ausência de sinais motores).
- f. Diagnóstico de botulismo, miastenia gravis, poliomielite, neuropatia tóxica ou paralisia conversiva.

4.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL(10)

A SGB é uma das causas mais frequentes de polineuropatia aguda vista nos hospitais gerais. Entretanto, várias outras condições neurológicas devem ser distinguidas da SGB. O dilema imediato é diferenciar SGB de uma doença medular aguda (“segundo *versus* primeiro neurônio”). Confusão pode ocorrer nas lesões medulares agudas em que os reflexos são inicialmente abolidos (choque espinhal). Nessas situações, outros sinais devem ser buscados. A ausência de nível sensitivo bem definido ao exame físico neurológico, o acometimento da musculatura facial e respiratória acessória e o padrão parestésico em bota e luva relatado espontaneamente pelo paciente, com relativa preservação da sensibilidade distal, falam a favor da SGB. Perda do controle esfinteriano, disfunção autonômica e dor lombar podem ocorrer em ambos os casos, embora predominem nas mielopatias. Paralisia predominantemente motora é também característica da poliomielite ou de outras mielites infecciosas. Febre, sinais meníngeos, pleocitose líquórica e distribuição assimétrica da fraqueza costumam coexistir nesses casos.

Outras causas importantes de polineuropatia aguda que devem sempre ser incluídas no diagnóstico diferencial da SGB são: infecciosas (HIV, doença de Lyme, difteria), paraneoplásicas (principalmente carcinoma brônquico de pulmão), autoimunes (doenças do colágeno, vasculites primárias), tóxicas (história exposicional a amiodarona, cloroquina, organofosforados e metais pesados, entre outros agentes) e metabólicas (porfiria). A polineuropatia deve ser diferenciada da SGB pelo seu tempo de progressão motora superior a 8 semanas.

Ptose e fraqueza motora ocular podem causar confusão com miastenia gravis. No entanto, nessa situação, não há padrão ascendente de perda de força e os reflexos miotáticos são usualmente preservados.

Por fim, nos pacientes criticamente enfermos, uma variedade de distúrbios neuromusculares (polineuromiopia) podem existir e devem ser distinguidos da SGB. Estes incluem polineuropatia ou miopatia do paciente crítico, neuropatia rapidamente progressiva nos pacientes com insuficiência renal em diálise peritoneal, hipofosfatemia aguda induzida por hiperalimentação, miopatia por corticoide e efeitos prolongados de bloqueadores musculares. Nesses casos, o estudo eletrofisiológico e do líquido é de grande auxílio na definição de doença desmielinizante.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes que:

- preencherem os critérios diagnósticos do item 4, incluindo as formas variantes da SGB (neuropatia axonal sensitivo-motora aguda, neuropatia axonal motora aguda e síndrome de Miller-Fisher), conforme laudo detalhado emitido por médico neurologista; e
- apresentarem doença moderada-grave (escala de gravidade clínica da SGB maior ou igual a 3, conforme o Quadro 1, no item 5 Tratamento) e com menos de 4 semanas de evolução.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo todos os pacientes com mais de 30 dias de evolução ou com insuficiência renal ou que apresentarem contraindicações ou efeitos adversos intoleráveis à imunoglobulina humana intravenosa (IgIV), tais como presença de níveis altos de IgA e infecção ativa.

7 CASOS ESPECIAIS

SGB em crianças: Os achados clínicos, laboratoriais e eletrofisiológicos nas crianças com SGB são similares aos encontrados nos adultos. No entanto, entre crianças a prevalência de infecção precedente é de 75% e a queixa principal mais frequente é a dor. A maioria das crianças com SGB tem recuperação satisfatória, mesmo com redução significativa da amplitude do potencial de condução neural motora(21). Embora a posologia mais frequente da IgIV seja de 0,4 g/kg por 5 dias, em um estudo envolvendo 50 crianças, não foi observada diferença de desfechos quando a IgIV foi aplicada por 2 dias em comparação com 5 dias(22). Dessa forma, o tempo de uso da IgIV em crianças não deve ultrapassar 2 dias. El-Bayoumi et al. observaram superioridade da plasmaférese sobre a IgIV apenas com relação ao tempo de VM(23).

Neuropatia axonal sensitivo-motora aguda (NASMA): Primeiramente descrita como uma variante axonal da SGB(2), do ponto de vista clínico e eletrofisiológico inicial é indistinguível da SGB. Da mesma forma que a SGB, a doença inicia com anormalidades sensitivas subjetivas nas extremidades e evolução mais rápida (poucos dias) da fraqueza generalizada, a maioria necessitando de VM. O prognóstico da NASMA é pior que da SGB, e a maioria dos pacientes exibe recuperação motora lenta e incompleta(24). Em adição ao padrão liquorico usual de proteína aumentada sem pleocitose, também visto nos pacientes com SGB, há evidência de infecção recente por *Campilobacter jejuni* e presença de anticorpos antigangliosídeos, particularmente anti-GM1. Embora não existam ensaios clínicos randomizados e controlados específicos para essa variante, e devido à impossibilidade de diferenciação clínica (e eletrofisiológica, pelo menos na fase inicial) entre NASMA e SGB, ambas as situações são tratadas de forma semelhante(10), desde que respeitadas as condições do item 5 Critérios de Inclusão.

Neuropatia axonal motora aguda (NAMA): Outra variante axonal da SGB, caracterizada por início abrupto de fraqueza generalizada, com músculos distais mais gravemente afetados que os proximais. Déficits de nervos cranianos e insuficiência respiratória com exigência de VM estão presentes em 33% dos casos. Ao contrário da SGB e da NASMA, sintomas sensitivos estão ausentes e os reflexos tendinosos podem ser normais. Presença de anticorpos anti-GM1 e anti-GD1 são comumente detectados nesses pacientes, usualmente associados com infecção recente por *Campilobacter jejuni*(25,26). Os pacientes com NAMA geralmente apresentam boa recuperação, dentro do primeiro ano, mas fraqueza distal residual é comum. Inexistem ensaios clínicos específicos que avaliem a eficácia da imunoglobulina ou da plasmaférese para NAMA. No

entanto, é provável que essa entidade esteja incluída em alguns ensaios para SGB que comparam essas duas modalidades terapêuticas, como evidenciado posteriormente na análise criteriosa dos pacientes selecionados para o estudo do *Dutch GBS Trial*(27). Nesse estudo, 18% dos pacientes inicialmente identificados como SGB apresentavam na realidade NAMA, observando-se recuperação mais rápida com a administração de imunoglobulina isolada na análise desse subgrupo, sendo, portanto uma prática justificada nesses casos, desde que respeitadas as condições do item 5 Critérios de Inclusão.

Síndrome de Miller-Fisher: É uma variante de SGB, caracterizada pela tríade ataxia, arreflexia e oftalmoplegia. Diplopia é a queixa inicial mais frequente (39% a 78%), seguido por ataxia (21% a 34%) de etiologia provavelmente sensitiva. Paresia de outros nervos cranianos, especialmente do sétimo par (o facial), pode ocorrer. Fraqueza apendicular proximal pode ser demonstrada ao longo do curso da doença em aproximadamente um terço dos casos, podendo haver progressão para fraqueza generalizada mais grave de forma semelhante à SGB(2). Em termos de achados eletrofisiológicos, diferente das outras variantes da SGB, a anormalidade mais frequentemente encontrada é a redução das amplitudes do potencial de condução neural sensitiva fora de proporção ao prolongamento das latências distais ou lentificação das velocidades de condução sensitiva(28). A recuperação, em geral, ocorre após 2 semanas do início dos sintomas com evolução favorável após 3 a 5 meses. Da mesma forma que as outras variantes da SGB, há evidência sorológica de infecção recente por *Campylobacter jejuni*, bem como presença de anticorpos antigangliosídeo, particularmente antiGQ1b(29). Inexistem ensaios clínicos randomizados e controlados de pacientes com essa síndrome. Embora a síndrome de Miller-Fischer seja autolimitada(29), alguns pacientes podem evoluir para insuficiência respiratória(30). Assim, considera-se racional tratar esses pacientes com imunoglobulina ou plasmáférese, desde que respeitadas as condições do item 5 Critérios de Inclusão.

Deterioração progressiva apesar do tratamento imunomodulador: Alguns pacientes com SGB continuam se deteriorando depois do tratamento com IgIV ou plasmáférese(31). Nesses casos, a melhor opção é desconhecida: esperar ou iniciar tratamento adicional. Um estudo tipo série de casos investigou o efeito de um segundo curso de IgIV em pacientes com SGB grave e refratária, sugerindo benefício nesses casos(32). Assim, o presente Protocolo recomenda que seja repetida a administração de IgIV nos casos inicialmente refratários, após 3-4 semanas da última aplicação. Caso não haja resposta clínica à segunda tentativa com IgIV, a plasmáférese deve ser tentada 1-2 semanas após a IgIV.

8 TRATAMENTO

Existem dois tipos de tratamento na SGB: (1) a antecipação e o controle das comorbidades associadas; (2) tratamento da progressão dos sinais e sintomas visando a um menor tempo de recuperação e minimização de déficits motores. Não há necessidade de tratamento de manutenção, fora da fase aguda da doença.

Assim, pacientes com SGB necessitam ser inicialmente admitidos no hospital para observação rigorosa. O cuidado para eles é mais bem encontrado em centros terciários, com facilidades de cuidados intensivos e uma equipe de profissionais que esteja familiarizada com as necessidades especiais dos pacientes com SGB(11). Vigilância estrita e antecipação das potenciais complicações são necessárias para a otimização das chances de um desfecho favorável. As áreas de atenção incluem prevenção de fenômenos tromboembólicos, monitorização cardíaca, avaliações seriadas de reserva ventilatória e de fraqueza orofaríngea, proteção de vias aéreas, manutenção da função intestinal, controle apropriado da dor e nutrição e suporte psicológico adequados. A fisioterapia motora deve ser iniciada nesta fase com o intuito de auxiliar na mobilização precoce(33). Desde a introdução dos tratamentos imunomoduladores, não houve mudança na taxa de mortalidade(8).

Para a correta indicação do tratamento, faz-se necessária a determinação da gravidade clínica proposta por Hughes et al.(34), sendo considerada doença leve de 0 a 2 e moderado-grave de 3 a 6 (Quadro 1).

QUADRO 1 - Escala de gravidade clínica proposta por Hughes et al.(34)

Saudável.
Com sinais e sintomas menores de neuropatia, mas capaz de realizar tarefas manuais.
Apto a caminhar sem auxílio da bengala, mas incapaz de realizar tarefas manuais.
Capaz de caminhar somente com bengala ou suporte.
Confinado a cama ou cadeira de rodas.
Necessita de ventilação assistida.
Morte.

Imunoglobulina humana

A IgIV tem sido o tratamento de escolha na maioria dos países, apesar de seu mecanismo de ação pouco compreendido(33). Sua eficácia em curto e longo prazos é similar à da plasmaférese, evitando complicações inerentes a esta segunda modalidade terapêutica (hipotensão, necessidade de cateter venoso e trombofilia). Existem três grandes ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliaram a eficácia da IgIV em comparação com a plasmaférese, sob vários desfechos clínicos(13,27,35). Na análise global desses estudos, observou-se que ambas as modalidades terapêuticas apresentaram eficácia similar na aceleração da recuperação motora em pacientes com SGB grave (graus 3-6 na escala de gravidade) quando utilizados nas primeiras duas semanas após o início dos sintomas. Inexistem evidências de que a IgIV seja benéfica nos casos de SGB grau leve (graus 0-2 na escala de gravidade) e após a quarta semana(7,8). Também não há evidência de benefício com associação de plasmaférese e IgIV(13), achado corroborado por duas outras revisões(9,36,37). Em função da falta de padronização de parâmetros de administração da plasmaférese, a incidência de eventos adversos não pode ser adequadamente aferida, embora pareça ser mais frequente no grupo da plasmaférese. A facilidade de uso foi significativamente superior nos grupos da IgIV em função da via de administração e da necessidade de equipamento e profissionais devidamente habilitados para realização de plasmaférese(36). Dessa forma, o uso de IgIV é recomendado em todos aqueles pacientes com critérios diagnósticos estabelecidos de SGB em estágio moderado-grave, administrada o mais precocemente possível dentro do período de 2-3 semanas depois do início dos sintomas, uma vez que após esse período o benefício do tratamento é questionável.

Plasmaférese

Quatro ensaios clínicos randomizados e comparados com tratamento de suporte demonstraram benefícios inequívocos da plasmaférese em pacientes com SGB (moderada a grave, graus 3 a 6 na escala de gravidade), particularmente se realizada dentro de 7 dias após o início dos sintomas. A recuperação da capacidade de deambular com ou sem ajuda após 4 semanas foi o principal desfecho avaliado(38-41), sendo que dois estudos evidenciaram benefícios sustentados após 12 meses(38,42). Uma revisão sistemática da Cochrane, que incluiu seis estudos controlados (totalizando 649 pacientes), concluiu que a plasmaférese também diminuiu o tempo de VM, risco de infecções graves, instabilidade cardiovascular e arritmias cardíacas em relação ao tratamento de suporte(7,43).

O papel da plasmaférese em crianças menores de 12 anos de idade e após 30 dias do início dos sintomas permanece incerto(7,22,23). Em adultos, a plasmaférese é uma alternativa efetiva para o tratamento de SGB com até 4 semanas de evolução, e seu uso dependerá da disponibilidade do método e da experiência do centro de atendimento terciário envolvido(43-45).

Para os casos leves em que não se observa melhora espontânea, podem ser realizadas duas sessões de plasmaférese; casos moderado-graves (graus 3-6 na escala de gravidade), quatro a seis sessões(7,40,41). O volume de plasma removido por sessão deve ser de 200-250 mL/kg; o intervalo entre as sessões é de 48 horas(27,35).

Não há indicação de glicocorticoides no tratamento da SGB. Apenas dois ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo avaliaram adequadamente desfechos de interesse nos pacientes com SGB, tais como melhora no grau de incapacidade, tempo de recuperação, mortalidade e eventos adversos(34,46). Nesses estudos, a metilprednisolona intravenosa e a prednisolona oral não se mostraram superiores ao placebo(47). Assim, com base na literatura disponível, o uso de glicocorticoide no tratamento da SGB não pode ser recomendado(48,49).

Foram também estudados, por meio de ensaios clínicos, o poliglicosídeo *versus* a dexametasona(50), a filtração do líquido *versus* a plasmaférese(51) e outros tratamentos adjuvantes à IgIV, tais como fator neurotrófico cerebral(52) ou betainterferona(53) comparados com placebo. Porém, nenhum desses estudos observou mínimos efeitos benéficos significativos com relação às práticas usuais.

8.1. FÁRMACO

Imunoglobulina humana: frascos de 0,5 g, 1,0 g, 2,5 g, 3,0 g, 5,0 g e 6,0 g.

8.2. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Imunoglobulina humana: 0,4 g/kg/dia, por via intravenosa.

8.3. TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A imunoglobulina humana deve ser administrada de 2 a 5 dias e interrompida caso haja qualquer evidência de perda da função renal ou anafilaxia.

8.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Diminuição do tempo de recuperação da capacidade de deambular com ajuda e sem ajuda.
- Diminuição do número de pacientes com complicações associadas necessitando de VM.
- Diminuição do tempo de VM.
- Aumento da porcentagem de pacientes com recuperação total da força muscular em 1 ano.
- Diminuição da mortalidade em 1 ano.

9 MONITORIZAÇÃO

Deve-se realizar avaliação prévia da função renal (especialmente em pacientes diabéticos), hidratação prévia e controle de sinais clínicos para anafilaxia e de eventos adversos, tais como dor moderada no peito, no quadril ou nas costas, náusea e vômitos, calafrios, febre, mal-estar, fadiga, sensação de fraqueza ou leve tontura, cefaleia, urticária, eritema, tensão do tórax e dispneia.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes devem ser reavaliados uma semana e um ano após a administração do tratamento, utilizando-se a Escala de gravidade clínica na SGB.

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 da dose prescrita e dispensada e a adequação de uso do medicamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

Alerta-se o gestor para se organizar no sentido de evitar o fornecimento concomitante da imunoglobulina humana pela Autorização de Internação Hospitalar (AIH/SIH-SUS) e Solicitação/Autorização de Medicamentos (APAC/SIA-SUS).

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kieseier BC, Hartung HP. Therapeutic strategies in the Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol.* 2003;23(2):159-68.
2. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: an update. *J Clin Neurosci.* 2009;16(6):733-41.
3. Dourado ME, Félix RH, da Silva WK, Queiroz JW, Jeronimo SM. Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in a tropical country: a Brazilian experience. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(1):47-53.
4. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1130-6.
5. Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis.* 1997;176 Suppl 2:S92-8.
6. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1998;352(9128):635-41.
7. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001798.
8. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005;366(9497):1653-66.
9. Hadden RD, Hughes RA. Management of inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74 Suppl 2:ii9-ii14.
10. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):939-50.
11. Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, et al. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2005;62(8):1194-8.

12. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1990;27 Suppl:S21-4.
13. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet.* 1997;349(9047):225-30.
14. Visser LH, Schmitz PI, Meulstee J, van Doorn PA, van der Meché FG. Prognostic factors of Guillain-Barré syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology.* 1999;53(3):598-604.
15. Romano JG, Rotta FT, Potter P, Rosenfeld V, Santibanez R, Rocha B, et al. Relapses in the Guillain-Barré syndrome after treatment with intravenous immune globulin or plasma exchange. *Muscle Nerve.* 1998;21(10):1327-30.
16. Brown WF, Feasby TE. Conduction block and denervation in Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain.* 1984;107(Pt 1):219-39.
17. Vucic S, Cairns KD, Black KR, Chong PS, Cros D. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(10):2329-35.
18. Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2001;58(6):913-7.
19. Olney RK, Aminoff MJ. Electrodiagnostic features of the Guillain-Barré syndrome: the relative sensitivity of different techniques. *Neurology.* 1990;40(3 Pt 1):471-5.
20. Albers JW, Donofrio PD, McGonagle TK. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve.* 1985;8(6):528-39.
21. Bradshaw DY, Jones HR Jr. Guillain-Barré syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis. *Muscle Nerve.* 1992;15(4):500-6.
22. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönning JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics.* 2005;116(1):8-14.
23. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care.* 2011;15(4):R164.
24. Miller RG, Peterson GW, Daube JR, Albers JW. Prognostic value of electrodiagnosis in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 1988;11(7):769-74.
25. Yuki N, Yamada M, Sato S, Ohama E, Kawase Y, Ikuta F, et al. Association of IgG anti-GD1a antibody with severe Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 1993;16(6):642-7.
26. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol.* 1998;44(5):780-8.
27. van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1123-9.
28. Fross RD, Daube JR. Neuropathy in the Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology.* 1987;37(9):1493-8.

29. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology*. 2001;56(8):1104-6.
30. Blau I, Casson I, Lieberman A, Weiss E. The not-so-benign Miller Fisher syndrome: a variant of the Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*. 1980;37(6):384-5.
31. Hughes RA, Swan AV, Raphaël JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain*. 2007;130(Pt 9):2245-57.
32. Farcas P, Avnun L, Frisher S, Herishanu YO, Wirguin I. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 1997;350(9093):1747.
33. Hughes RA, van Der Meché FG. Corticosteroids for treating Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD001446.
34. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet*. 1978;2(8093):750-3.
35. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin *versus* plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 1996;46(1):100-3.
36. Hughes RA, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(2):CD002063.
37. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD002063.
38. Osterman PO, Fagius J, Lundemo G, Pihlstedt P, Pirskanen R, Sidén A, et al. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet*. 1984;2(8415):1296-9.
39. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. The Guillain-Barré syndrome Study Group. *Neurology*. 1985;35(8):1096-104.
40. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1987;22(6):753-61.
41. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol*. 1997;41(3):298-306.
42. Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: one-year follow-up. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol*. 1992;32(1):94-7.
43. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD001798.
44. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;76(3):294-300.
45. Vriesendorp FJ. Treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome in adults [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 26/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-guillain-barre-syndrome-in-adults>.
46. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. *Lancet*. 1993;341(8845):586-90.
47. Hughes RA, Kadlubowski M, Hufschmidt A. Treatment of acute inflammatory polyneuropathy. *Ann Neurol*. 1981;9 Suppl:125-33.

48. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meché FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9404):192-6.
49. Hughes RA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD001446.
50. Zhang X, Xia J, Ye H. [Effect of Tripterygium polyglycoside on interleukin-6 in patients with Guillain-Barre syndrome]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2000;20(5):332-4.
51. Wollinsky KH, Hülser PJ, Brinkmeier H, Aulkemeyer P, Bössenecker W, Huber-Hartmann KH, et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barré syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology*. 2001;57(5):774-80.
52. Bensa S, Hadden RD, Hahn A, Hughes RA, Willison HJ. Randomized controlled trial of brain-derived neurotrophic factor in Guillain-Barré syndrome: a pilot study. *Eur J Neurol*. 2000;7(4):423-6.
53. Pritchard J, Gray IA, Idrissova ZR, Lecky BR, Sutton IJ, Swan AV, et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon-beta 1a in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2003;61(9):1282-4.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

IMUNOGLOBULINA HUMANA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento imunoglobulina humana, indicado para o tratamento da síndrome de Guillain-Barré.

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

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

- diminuição do tempo de recuperação motora (maior rapidez do início da capacidade de caminhar com ou sem auxílio);
- diminuição de complicações associadas, incluindo necessidade de ventilação mecânica;
- diminuição do tempo de ventilação mecânica, caso esta seja necessária;
- aumento da força muscular em 1 ano; e
- diminuição da mortalidade em 1 ano.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- os efeitos colaterais já relatados são: dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção, que incluem dor, coceira e vermelhidão. Problemas renais também já foram relatados (aumento de creatinina e ureia no sangue, seguido de oligúria e anúria, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal e nefrose osmótica);
- medicamento contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco;
- 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 assistido(a), inclusive se desistir de usar o medicamento.

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

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, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

NOTA 1 – No CEAF, a imunoglobulina humana intravenosa corresponde aos procedimentos especiais da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS: 06.04.31.001-3 Imunoglobulina humana 0,5 g injetável (por frasco), 06.04.31.002-1 Imunoglobulina humana 1,0 g injetável (por frasco), 06.04.31.003-0 Imunoglobulina humana 2,5 g injetável (por frasco), 06.04.31.004-8 Imunoglobulina humana 3,0 g injetável (por frasco), 06.04.31.005-6 Imunoglobulina humana 5,0 g injetável (por frasco) e 06.04.31.006-4 Imunoglobulina humana 6,0 g injetável (por frasco).

NOTA 2 – No âmbito hospitalar, a imunoglobulina humana intravenosa corresponde ao seguinte procedimento especial da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS: 06.03.03.003-3 Imunoglobulina humana 1,0 g injetável (por frasco).

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

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
José Baullosa Alonso Neto (DGITS)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Ricardo de March Ronsoni (DAF)
Tacila Pires Mega (DGITS)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Tacila Pires Mega
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
José Baullosa Alonso Neto
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

Pedro Schestatsky
Vitor Félix Torres
Leila Beltrami Moreira
Maria Angélica Pires Ferreira
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



Transtorno Afetivo Bipolar

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 315, DE 30 DE MARÇO DE 2016.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso de suas atribuições;

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I.

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o transtorno afetivo bipolar do tipo I no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com este transtorno;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a Portaria SCTIE/MS no 3, de 9 de março de 2015, que incorpora medicamentos para o tratamento do transtorno afetivo bipolar do tipo I, com base no Relatório de Recomendação no 140 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC); e

Considerando a avaliação técnica da CONITEC, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS), do Departamento de Ações Programáticas Estratégicas (DAPES/SAS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral do transtorno afetivo bipolar do tipo I, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do transtorno afetivo bipolar do tipo I.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos como transtorno em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR DO TIPO I

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A busca foi realizada em 31/08/2014 na base de dados MEDLINE/PubMed com os termos “bipolar disorder” [MeSH] AND “therapeutics” [MeSH], limitada a estudos em humanos, meta-análises e ensaios clínicos randomizados, e resultou em 650 estudos.

Uma nova busca, restrita apenas a meta-análises, resultou em 52 artigos. Todos foram revisados, excluindo-se aqueles não relacionados a estudos de eficácia ou efetividade do tratamento do transtorno afetivo bipolar (TAB). Foram incluídos neste Protocolo 30 artigos, sendo 11 deles relacionados ao tratamento da mania, 8 ao tratamento da depressão e 6 ao tratamento de manutenção, quatro relacionados a intervenções psicossociais e um relacionado ao tratamento com eletroconvulsoterapia (ECT).

Foram utilizados os mesmos parâmetros em buscas nas bases de dados Cochrane e Embase. A busca na biblioteca Cochrane resultou em 3 revisões sistemáticas e 34 resumos de revisões sistemáticas com qualidade avaliada. A busca no Embase encontrou 337 estudos, todos duplicados em relação à primeira busca conduzida no MEDLINE/PubMed.

Além disso, também foram realizadas consultas ao UpToDate, versão 19.3, e utilizados outros artigos selecionados pelos autores para a elaboração deste Protocolo. Todos os ensaios clínicos citados não modificam a evidência já estabelecida por meta-análises, porém reforçam a argumentação das mesmas.

Uma nova busca foi realizada em 23/09/2015 com os mesmos termos nas mesmas bases, resultando na inclusão de duas novas meta-análises, que, no entanto, apenas complementam a evidência já existente.

Ressalta-se que, no que se refere a terapias, este Protocolo tem maior enfoque no tratamento medicamentoso, devendo ter sua leitura complementada por outros documentos publicados pelo Ministério da Saúde no que se refere às demais condutas multidisciplinares, integrativas e não medicamentosas no cuidado à pessoa com TAB.

2 INTRODUÇÃO

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é um transtorno de humor caracterizado pela alternância de episódios de depressão, mania ou hipomania. É uma doença crônica que acarreta grande sofrimento, afetando negativamente a vida dos doentes em diversas áreas, em especial no trabalho, no lazer e nos relacionamentos interpessoais (1). O TAB resulta em prejuízo significativo e impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes (2). Indivíduos com TAB também demonstram aumentos significativos na utilização de serviços de saúde ao longo da vida se comparados a pessoas sem outras doenças psiquiátricas (3).

Asíndrome maníaca é um componente fundamental para o diagnóstico do TAB. Suas principais características são: exaltação do humor, aceleração do pensamento com fuga de ideias e aumento da atividade motora. Características associadas a essas são: aumento de energia (com diminuição da necessidade de sono), pressão de fala e taquilalia, irritabilidade, paranoia, hipersexualidade e impulsividade. A intensidade, o tipo e a cronicidade desses sintomas determinam a subdivisão do diagnóstico entre mania ou hipomania (2).

Na hipomania, as alterações são mais moderadas e podem ou não resultar em sérios problemas para o indivíduo. Em episódios mais intensos, no entanto, elas comprometem profundamente a vida dos pacientes e de suas famílias (2).

Os episódios depressivos do TAB, em contraste direto com os episódios de mania, são geralmente caracterizados por uma lentificação ou diminuição de quase todos os aspectos de emoção e comportamento: velocidade de pensamento e fala, energia, sexualidade e capacidade de sentir prazer. Assim como nos episódios maníacos, a gravidade pode variar consideravelmente – de uma discreta lentificação física e mental, com quase nenhuma distorção cognitiva ou perceptiva, até quadros graves, com delírios e alucinações. A depressão associada ao TAB em nada se diferencia quanto à sintomatologia em relação a outros quadros depressivos. É a história prévia de um episódio maníaco ou hipomaniaco ao longo da vida que define o quadro depressivo como depressão bipolar (2).

Enquanto a característica definidora do TAB do tipo I é o episódio maníaco, podendo ou não haver episódios depressivos, o TAB do tipo II é caracterizado por pelo menos um episódio depressivo associado a um episódio de hipomania.

Uma das razões para a dificuldade em se diagnosticar o TAB é o fato de que a ocorrência de sintomas depressivos é maior do que a de sintomas maníacos ou hipomaniacos durante o curso da doença, que frequentemente tem início com um episódio depressivo. Além disso, os pacientes tendem a buscar tratamento para sintomas depressivos com maior frequência do que para sintomas maníacos ou hipomaniacos, que muitas vezes não são prontamente reconhecidos (2).

O TAB é a quarta maior causa de prejuízo funcional entre os transtornos neuropsiquiátricos, sendo superado apenas por depressões unipolares, transtornos associados ao uso de álcool e a esquizofrenia (4). É responsável por 7% do total de anos de vida perdidos ajustados por incapacidades relacionadas a doenças neuropsiquiátricas, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (5).

Estimativas de prevalência do TAB são consistentes em diferentes culturas e grupos étnicos, variando entre 0,4% e 1,6% em adultos (6). Estimativas mais recentes, que incluem o espectro mais amplo da doença, sugerem prevalências entre 4% e 5% da população geral, em estudos realizados nos Estados Unidos e nos Países Baixos (7,8). No Brasil, um estudo realizado em São Paulo e publicado em 2005 encontrou uma prevalência ao longo da vida de 0,9% (9). Uma meta-análise publicada em 2015, que inclui 25 estudos de diferentes países, indica uma prevalência ao longo da vida de 1,06% para o TAB do tipo I (10).

Existe um risco consideravelmente aumentado de suicídio entre pessoas com TAB: é de 15 a 20 vezes maior do que aquele da população geral, sendo que de 25% a 60% dos pacientes tentam suicídio pelo menos uma vez na vida, e de 4% a 19% morrem por suicídio (11,12). O tratamento de manutenção em longo prazo reduz o risco de suicídio nesses pacientes, o que também justifica a importância do tratamento (13,14).

A idade média de surgimento do TAB encontra-se entre 17 e 21 anos (15), emergindo, portanto, nos anos formativos da vida de um indivíduo, o que causa impacto em seu desenvolvimento cognitivo e emocional e leva a dificuldades interpessoais, educacionais e financeiras, que podem ter repercussões para a vida toda. O foco do tratamento deve, portanto, envolver essas questões e procurar atingir melhorias em curto e longo prazo, a fim de diminuir o impacto da doença (15).

Diferentemente do que se acreditava décadas atrás, pacientes com TAB apresentam um prejuízo cognitivo não apenas em episódios de mania ou de depressão, mas também durante os períodos de eutimia (humor normal, adequado às circunstâncias ambientais). Devido às características de cronicidade e recorrência, evidências indicam que o TAB está associado a uma progressiva deterioração funcional e cognitiva, sendo possível diferenciar estágios precoces e tardios do transtorno (16). Nesse sentido, fatores relacionados a um prognóstico pior seriam: maior número de estressores vitais (traumas, perdas, estresse grave), maior número de episódios de alterações de humor, maior uso de substâncias psicoativas, atraso do início do tratamento específico, pior adesão ao tratamento e maior número de comorbidades clínicas e psiquiátricas (17).

A identificação precoce do transtorno 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.

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) não classifica o TAB da mesma forma que o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (18), que é o sistema diagnóstico mais atual e mais utilizado. Apesar das altas prevalências e da relevância clínica do TAB do tipo II e dos demais transtornos relacionados, a evidência clínica específica para o seu tratamento ainda é limitada. Devido à maior disponibilidade de evidência clínica relacionada ao tratamento do TAB do tipo I, o presente Protocolo contempla apenas esse diagnóstico e tratamento.

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

- F31.1 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco sem sintomas psicóticos
- F31.2 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco com sintomas psicóticos
- F31.3 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo leve ou moderado
- F31.4 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave sem sintomas psicóticos
- F31.5 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave com sintomas psicóticos
- F31.6 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual misto
- F31.7 Transtorno afetivo bipolar, atualmente em remissão

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do TAB é clínico e baseado nos critérios diagnósticos do DSM-5 (capítulo: “Transtorno Bipolar e Transtornos Relacionados”). Essa classificação descreve critérios gerais para caracterizar os dois principais episódios de humor do TAB, conforme mostrado a seguir:

4.1. Episódio Maníaco

O diagnóstico de episódio maníaco é realizado quando são atendidos todos os critérios de A a D citados a seguir:

- a. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, e aumento anormal e persistente da energia ou da atividade dirigida a objetivos, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização for necessária).
- b. Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou da atividade, pelo menos três dos seguintes sintomas (quatro, se o humor for apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável no comportamento habitual:
 1. Autoestima inflada ou grandiosidade;
 2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono);
 3. Loquacidade maior que o habitual ou pressão para continuar falando;
 4. Fuga de ideias ou percepção subjetiva de que os pensamentos estão acelerados;
 5. Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado;

6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou na escola, seja sexualmente) ou da agitação psicomotora (i.e., atividade sem propósito não dirigida a objetivos);
 7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).
- c. A perturbação do humor é suficientemente grave para causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou quando existem características psicóticas.
 - d. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento ou outro tratamento) ou a outra condição clínica.

Nota 1: Um episódio maníaco que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento ou eletroconvulsoterapia) mas que persiste com um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento é evidência suficiente para um episódio maníaco e, portanto, para o diagnóstico de TAB do tipo I.

Nota 2: Os critérios A a D caracterizam um episódio maníaco. A ocorrência de pelo menos um episódio maníaco na vida é necessário para o diagnóstico de TAB do tipo I.

4.2. Episódio Depressivo Maior

O diagnóstico de episódio depressivo maior é realizado quando são atendidos todos os critérios de A a C citados a seguir:

- a. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior. Além disso, pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

Nota: Não incluir sintomas que sejam claramente atribuíveis a outra condição clínica.

1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio ou sem esperança) ou por observação feita por outra pessoa (p. ex., parece choroso);
 2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa);
 3. Perda ou ganho significativo de peso sem fazer dieta (p. ex., variação maior que 5% do peso corporal em um mês) ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias;
 4. Insônia ou hipersonia quase diária;
 5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável por outras pessoas; não podem ser sensações meramente subjetivas de inquietação ou lentidão);
 6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias;
 7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não pode ser meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente);
 8. Capacidade diminuída de pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa);
 9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
- b. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou profissional, ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

c. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição clínica.

Os critérios A-C representam um episódio depressivo maior. Esse tipo de episódio é comum no TAB do tipo I, embora sua ocorrência não seja necessária para o diagnóstico desse transtorno.

Respostas a uma perda significativa (p. ex., luto, ruína financeira, perdas por desastre natural, doença grave ou incapacidade) podem incluir sentimento intenso de tristeza, ruminação acerca da perda, insônia, falta de apetite e perda de peso, sintomas observados no critério A e que podem se assemelhar a um episódio depressivo. Embora tais sintomas possam ser entendidos ou considerados apropriados à perda, a presença de um episódio depressivo maior, além da resposta normal a uma perda significativa, deve ser também cuidadosamente considerada. Essa decisão exige inevitavelmente exercício do juízo clínico, baseado na história do indivíduo e nas normas culturais para a expressão de sofrimento quando de uma perda.

Procedimentos para Codificação e Registro

O código de diagnóstico para o TAB do tipo I baseia-se no tipo de episódio atual ou mais recente e em sua condição quanto à gravidade atual, presença de características psicóticas e estado de remissão. A gravidade atual e as características psicóticas só são indicadas se todos os critérios estiverem atualmente presentes para episódio maníaco ou depressivo maior. Os especificadores de remissão são indicados somente se todos os critérios não estão atualmente presentes para episódio maníaco, hipomaníaco ou depressivo maior. Para fins deste Protocolo, o registro do diagnóstico deve seguir a CID-10, conforme especificado no item 3.

Pacientes com risco de suicídio agudo, agitação psicomotora, auto- ou heteroagressividade, risco de exposição moral ou sintomas psicóticos devem ser encaminhados para o Serviço de Emergência Psiquiátrica.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem os critérios de diagnóstico de TAB do tipo I, conforme especificado no item 4.

No caso de paciente em internação psiquiátrica hospitalar ou com grave prejuízo funcional, que exige institucionalização ou perda da autonomia, é necessária a presença de um familiar ou responsável legal. No caso de paciente cronicamente asilado, é requerida a presença de um funcionário da instituição disponível e capaz de manejar estressores do ambiente de forma contínua.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com diagnóstico de TAB e impossibilidade de adesão ao tratamento e acompanhamento contínuo. Também serão excluídos pacientes com diagnóstico de TAB do tipo II e TAB sem outra especificação.

Devem ser observados as contraindicações e o risco-benefício dos diferentes medicamentos. Cabe ressaltar que as contraindicações absolutas excluem o paciente do uso do medicamento, enquanto as relativas devem ter o risco-benefício avaliado pela equipe assistente.

LÍTIO

Contraindicações absolutas: insuficiência renal grave, bradicardia sinusal, arritmias ventriculares graves, insuficiência cardíaca congestiva, hipersensibilidade ao fármaco.

Contraindicações relativas: hipotireoidismo, gravidez.

ÁCIDO VALPROICO

Contraindicações absolutas: insuficiência hepática grave, hipersensibilidade ao fármaco, doenças do ciclo da ureia, gravidez (é teratogênico).

Contraindicações relativas: hepatopatia leve.

CARBAMAZEPINA

Contraindicações absolutas: doenças de origem hematopoética, insuficiência hepática, histórico de agranulocitose, histórico de alergia a carbamazepina, mulheres no primeiro trimestre de gravidez, hipersensibilidade ao fármaco.

Contraindicações relativas: doenças cardiovasculares, glaucoma, retenção urinária.

LAMOTRIGINA

Contraindicações absolutas: hipersensibilidade ao fármaco, indivíduos com prejuízo de função hepática [elevação de aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP), história de doença hepática, entre outros].

Contraindicações relativas: Não há.

RISPERIDONA

Contraindicações absolutas: hipersensibilidade ao fármaco, síndrome neuroléptica maligna, discinesia tardia.

Contraindicações relativas: prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, doença cardiovascular ou cerebrovascular que predisponham à hipotensão ortostática, hipotermia ou hipertermia, diagnóstico prévio de câncer de mama ou tumor dependente de prolactina, insuficiência renal, insuficiência hepática, doença de Parkinson, história de convulsão ou epilepsia, história de tumor cerebral, gravidez ou situação potencial de gravidez ou lactação, hiperprolactinemia.

QUETIAPINA

Contraindicações absolutas: hipersensibilidade ao fármaco.

Contraindicações relativas: obesidade, cintura maior que 94 cm, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mérito ou resistência insulínica (síndrome metabólica), pacientes que têm ou tiveram câncer de mama, doenças cardiovasculares, doenças cerebrovasculares, condições que predisponham à hipotensão (desidratação e hipovolemia), insuficiência hepática ou renal, hipotireoidismo, história de convulsões, catarata, doença de Parkinson com falência autonômica periférica.

OLANZAPINA

Contraindicações absolutas: hipersensibilidade ao fármaco.

Contraindicações relativas: obesidade, cintura maior que 94 cm, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mérito ou resistência insulínica (síndrome metabólica), pacientes que têm ou tiveram tumor cerebral ou câncer de mama, epilepsia ou condições que diminuam o limiar convulsivante, glaucoma, pacientes que têm ou tiveram íleo paralítico, hiperplasia prostática, doenças cardíacas ou cerebrovasculares, condições que predisponham à hipotensão, risco de pneumonia de aspiração, história de síndrome neuroléptica maligna, gravidez ou situação potencial de gravidez ou lactação, idade inferior a 18 anos.

CLOZAPINA

Contraindicações absolutas: leucócitos abaixo de 3.550/mm³ ou neutrófilos abaixo de 2.000/mm³, doenças mieloproliferativas ou uso de agentes mielossupressores, história de agranulocitose/granulocitopenia com clozapina, depressão do sistema nervoso central ou estado comatoso de qualquer natureza, íleo paralítico, história de miocardite por clozapina, doenças hepáticas ou cardíacas graves, hipersensibilidade ao medicamento, epilepsia não controlada.

Contraindicações relativas: diagnóstico prévio de epilepsia, doenças hepáticas ou cardíacas graves; durante a lactação ou em situações em que a gravidez não pode ser adequadamente prevenida, o tratamento deve ser evitado – nesses casos, recomendam-se a avaliação do risco-benefício e a suspensão da lactação se necessário.

HALOPERIDOL

Contraindicações absolutas: síndrome neuroléptica maligna, discinesia tardia, hipersensibilidade ao fármaco.

Contraindicações relativas: depressão grave do sistema nervoso central, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome de Sjögren, transtornos convulsivos, diagnóstico prévio de câncer de mama ou tumor dependente de prolactina, bexiga neurogênica, hipertrofia de próstata, gravidez e amamentação, doença de Parkinson.

FLUOXETINA

Contraindicações absolutas: hipersensibilidade ao fármaco.

Contraindicações relativas: história prévia de virada maníaca induzida por antidepressivo, em especial em caso de vigência de uso de estabilizador de humor ou antipsicótico.

Nota: Mulheres em idade fértil devem ser esclarecidas quanto aos riscos para a gestação associados aos medicamentos prescritos e à necessidade de uso regular de métodos contraceptivos. Em caso de dúvida, sugere-se fazer teste de gravidez antes do início do tratamento.

7 TRATAMENTO

O TAB é uma doença crônica caracterizada por episódios de agudização e períodos de remissão. De forma geral, seu tratamento requer um planejamento de longo prazo. No entanto, antes de se estabelecer uma conduta de longo prazo, o primeiro passo é o tratamento medicamentoso de um episódio agudo (maníaco ou depressivo), com o objetivo de se atingir a remissão dos sintomas de humor. O segundo passo envolve o tratamento de manutenção, com a finalidade de prevenir a recorrência de novos episódios (15).

A farmacoterapia ainda é a principal modalidade terapêutica. Porém, uma boa aliança terapêutica, com a formação do vínculo equipe de saúde-paciente, é essencial para manter o paciente engajado no tratamento, evitando um dos principais fatores de deterioração, que é o abandono do tratamento. De forma geral, abordagens psicológicas são baseadas na evidência de que estressores psicossociais estão associados com recorrência e piora sintomática (15).

Existe evidência clínica significativa de eficácia e segurança para o uso da eletroconvulsoterapia (ECT) no tratamento do TAB, porém sem base em estudos comparativos.

7.1 Tratamento da Mania

Certos princípios gerais devem ser seguidos no tratamento do episódio maníaco. O paciente deve ser imediatamente avaliado quanto ao risco de comportamento agressivo, suicídio, grau de *insight* (discernimento quanto ao seu transtorno) e capacidade de aderir ao tratamento. Uma avaliação clínica deve ser realizada

para analisar a possibilidade de mania secundária a uma condição clínica geral (ex: distúrbio tireoidiano, esclerose múltipla, HIV, lesões corticais e subcorticais) ou uso de substâncias (drogas ilícitas, medicamentos como L-dopa e corticosteroides). Antidepressivos, assim como outros medicamentos que podem estar precipitando sintomas maníacos, devem ser suspensos (15).

Considerando-se que o carbonato de lítio é o medicamento mais bem validado no tratamento do TAB, tanto no tratamento de episódios agudos de humor como na prevenção de novos episódios, além de ser o único que demonstra redução de suicidalidade e mortalidade para todas as causas em pacientes com transtornos de humor (19, 20), seu uso é recomendado como primeira escolha entre as opções de estabilizadores de humor.

A olanzapina, a quetiapina, a risperidona, o aripiprazol e a ziprasidona são efetivos na redução dos sintomas maníacos (21, 22). Entre os demais antipsicóticos, o único que se mostrou eficaz e bem tolerado é o haloperidol (23-25). Uma meta-análise que comparou múltiplas monoterapias no tratamento da mania concluiu que o medicamento com melhor combinação de eficácia e tolerabilidade é a risperidona, seguida por olanzapina, haloperidol e quetiapina (26). Portanto, a risperidona é recomendada como primeira escolha entre as opções de antipsicóticos. Outros antipsicóticos mais recentes que também apresentam evidência de eficácia no tratamento da mania, como o aripiprazol, a ziprasidona, a asenapina e a paliperidona, não foram incluídos neste Protocolo por não terem apresentado superioridade em relação à eficácia (26) e terem custo mais elevado em relação a outros medicamentos até o momento.

No entanto, a conduta terapêutica medicamentosa mais eficaz para a mania é a associação de um estabilizador de humor [carbonato de lítio, ácido valproico ou carbamazepina (27-30)] com um antipsicótico (31). Essa combinação demonstrou-se mais eficaz do que a monoterapia com um estabilizador de humor (21, 30). Dessa forma, a combinação de carbonato de lítio com risperidona é indicada em nível 1 no tratamento do episódio de mania, devendo-se alterar essa combinação de acordo com a adequação da resposta terapêutica (melhora dos sintomas, conforme avaliação clínica), a tolerabilidade ou a contraindicação ao uso de um determinado fármaco, de acordo com o esquema apresentado no Quadro 1.

A clozapina é o antipsicótico com melhor evidência de eficácia no tratamento da esquizofrenia refratária, sendo associada à melhora de cognição, funcionalidade e qualidade de vida (32). No transtorno bipolar, no entanto, apenas dois ensaios clínicos randomizados, ambos sem cegamento, mostraram a eficácia desse medicamento. Por outro lado, diferentes revisões concluíram que a clozapina é eficaz e bem tolerada em transtornos de humor graves (33,34,35,36), com reduções significativas de sintomas de humor e taxas de re-hospitalização em estudos observacionais (37-39), sendo, assim, indicada em monoterapia ou em combinação como opção para pacientes com refratariedade a outros medicamentos.

7.1.1. Diretrizes para o Tratamento do Episódio Maníaco

- Objetivo primário: remissão de sintomas maníacos.
- Tempo de tratamento da fase aguda: 8 a 24 semanas.
- Escolha dos fármacos:
 - a. O tratamento do episódio maníaco deve ser feito preferencialmente com a combinação de um estabilizador de humor com um antipsicótico. No entanto, o tratamento em monoterapia tanto com um antipsicótico quanto com um estabilizador pode ser considerado em casos de contraindicações que dificultem essa combinação.
 - b. A escolha dos fármacos deve ser feita com base nos níveis de recomendação do Quadro 1; no entanto, deve ser considerado o histórico de resposta prévia aos medicamentos, assim como o perfil de tolerabilidade e as contraindicações de cada fármaco. Dessa forma, os níveis de recomendação não

devem ser interpretados como determinação estanque de sequências e combinações de fármacos, mas sim como orientação da preferência de escolha, e sempre deve-se considerar as características clínicas e pessoais de cada paciente. A exceção é a clozapina, que deve ser prescrita apenas após a falha terapêutica de no mínimo duas combinações de estabilizador mais antipsicótico.

- c. Deve-se avaliar a resposta ao tratamento em até 2 semanas, com o tratamento combinado (estabilizador mais antipsicótico) em dose adequada, antes de troca de medicamento. Em caso de ausência de resposta ou intolerância terapêutica, deve ser avaliado qual fármaco que pode ser trocado, sem que necessariamente tenham de ser trocados ambos os fármacos da combinação (por exemplo, em caso de ausência de resposta com a combinação lítio e risperidona, é possível trocar a risperidona pela olanzapina, mantendo o lítio, ou trocar o lítio pelo ácido valproico, mantendo a risperidona, de acordo com o melhor julgamento clínico).

QUADRO 1 - Medicamentos indicados no tratamento do episódio maníaco

	ESTABILIZADOR	ANTIPSICÓTICO
Nível 1	carbonato de lítio	risperidona
Nível 2	ácido valproico	olanzapina
Nível 3	carbamazepina	haloperidol ouquetiapina
Nível 4		clozapina

- Controle emergencial da agitação:

O paciente agudamente maníaco pode apresentar um estado grave de agitação. Antipsicóticos são os medicamentos mais indicados nessa situação. (40,41). A necessidade de controle rápido da agitação e do comportamento agressivo, assim como a capacidade do paciente de cooperar, são fatores que influenciam a escolha do método de administração do medicamento. Sempre que possível, medicamentos por via oral devem ser oferecidos primeiramente, pois evidências sugerem que medicamentos orais podem ser tão eficazes quanto agentes intramusculares (41). Injeções intramusculares oferecem uma alternativa quando a via oral não pode ser utilizada. Deve-se ter cautela no controle da agitação em populações especiais, como em idosos, pacientes em condições clínicas instáveis ou pacientes intoxicados por substâncias. Nesses casos, doses menores, intervalos maiores e monitoração mais rigorosa dos sinais vitais são necessários (40).

7.2 Tratamento da depressão bipolar

Poucos medicamentos demonstram eficácia e tolerabilidade aceitáveis para os sintomas depressivos do TAB. Apenas o carbonato de lítio, a lamotrigina e a quetiapina são considerados monoterapias de primeira linha (42). Por ser amplamente utilizado na prática clínica e difundido como padrão-ouro para o tratamento do TAB em todas as suas fases (43), o carbonato de lítio é indicado como nível 1 também no tratamento do episódio depressivo bipolar (44,45). O segundo medicamento com melhor nível de evidência é a quetiapina (46,47).

A lamotrigina é um fármaco antiepilético com comprovada eficácia no tratamento da depressão bipolar e no tratamento de manutenção do TAB (48), e tem sido utilizado no tratamento medicamentoso do TAB para o tratamento da depressão bipolar, da mesma forma que o lítio e a quetiapina (42).

O uso de antidepressivos – inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS), quando em associação a estabilizadores de humor ou antipsicóticos, pode ser efetivo no tratamento da depressão bipolar. No entanto, existem evidências contraditórias, e eles são claramente contraindicados como monoterapia (49). Assim, entre os antidepressivos ISRS, o agente dessa classe recomendado neste Protocolo é a fluoxetina, que deve ser utilizada sempre em combinação com a olanzapina, o carbonato de lítio ou o ácido valproico (49,50).

7.2.1. Diretrizes para o Tratamento da Depressão Bipolar

- Objetivo primário: remissão de sintomas depressivos.
- Tempo de tratamento: 8 a 24 semanas.
- Escolha dos fármacos:
O tratamento do episódio depressivo deve ser feito preferencialmente em monoterapia. A associação de fluoxetina com olanzapina, carbonato de lítio ou ácido valproico é preconizada apenas nos casos de refratariedade, contraindicação ou intolerância a lítio, quetiapina e lamotrigina.
- d. A escolha dos fármacos deve ser feita com base nos níveis de recomendação do Quadro 2, mas deve-se considerar a história de resposta prévia aos medicamentos, assim como o perfil de tolerabilidade e as contraindicações de cada fármaco. Dessa forma, os níveis de recomendação não devem ser interpretados como determinação estanque de sequências e combinações de fármacos, mas sim como orientação da preferência de escolha, e sempre deve-se considerar as características clínicas e pessoais de cada paciente.
- e. A avaliação da resposta clínica, feita pela monitorização da melhora dos sintomas depressivos, deve ser feita em até 4 a 6 semanas, antes da troca por outro fármaco.

QUADRO 2 - Medicamentos indicados no tratamento do episódio depressivo

Nível 1	carbonato de lítio
Nível 2	quetiapina
Nível 3	lamotrigina
Nível 4	olanzapina associada a fluoxetina, carbonato de lítio associado a fluoxetina ou ácido valproico associado a fluoxetina

7.3 Tratamento de manutenção

O tratamento de manutenção deve ser feito após a melhora dos sintomas dos episódios agudos e é uma continuação direta do tratamento desses episódios. O tempo específico para que o tratamento passe a ser chamado de manutenção varia consideravelmente de paciente para paciente. O objetivo do tratamento de manutenção é a prevenção de novos episódios de humor com o uso de medicamentos em longo prazo. Nessa fase, medicamentos antidepressivos devem ser gradativamente suspensos sempre que possível (51). Idealmente, o tratamento com monoterapia deve ser buscado na manutenção, mas dificilmente é atingido na prática, pois muitos pacientes necessitam de tratamento combinado (43).

O carbonato de lítio, que permaneceu por mais de duas décadas como o único medicamento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento do TAB, ainda é o estabilizador de humor recomendado como primeira escolha no tratamento de manutenção desse transtorno (52,53). No entanto, de forma geral, deve-se manter durante o tratamento de manutenção o medicamento que foi eficaz no tratamento do episódio agudo.

São medicamentos com comprovada eficácia no tratamento de manutenção: carbonato de lítio (54), ácido valproico (55), lamotrigina, olanzapina (56), quetiapina, risperidona, carbamazepina e clozapina (52,57). Caso o paciente tenha melhorado com o uso de haloperidol, este medicamento pode ser continuado na fase de manutenção.

A lamotrigina tem eficácia limitada, pois previne apenas recidivas depressivas, não tendo benefício na prevenção de mania (52); assim, deve sempre estar associada a outro agente com eficácia comprovada na prevenção de episódios maníacos durante o tratamento de manutenção (58,59).

Assim como no tratamento do episódio maníaco, a clozapina é indicada após a falha terapêutica de no mínimo duas combinações diferentes de estabilizadores de humor e antipsicóticos (36).

7.3.1. Diretrizes para o Tratamento de Manutenção

- Objetivo primário: prevenção de novos episódios de humor.
- Tempo de tratamento: não pode ser previamente determinado.

7.4 Intervenções psicossociais

Após o início do tratamento medicamentoso e da conduta clínica relacionada, o próximo passo envolve reabilitação psicossocial. A psicoeducação é um aspecto da conduta clínica e da psicoterapia, porém qualquer profissional da saúde pode conduzi-la. Os principais elementos da psicoeducação incluem (60):

- estimular o paciente a se tornar mais ativo quanto ao seu autocuidado;
- ensinar aspectos gerais sobre o TAB;
- discutir sinais precoces de recaída e medidas a serem tomadas nessa situação;
- melhorar a adesão ao tratamento e mostrar como lidar com efeitos indesejados dos medicamentos; e
- ensinar técnicas de controle do estresse, incluindo atenção à regulação do sono, e evitar uso de substâncias de abuso.

O envolvimento da família ou de amigos próximos na psicoeducação pode ser de grande ajuda, particularmente na discussão sobre medidas a serem tomadas em caso de recaída (61).

Condutas psicoterápicas eficientes em caso de TAB (terapia focada na família, terapia cognitivo-comportamental, terapia interpessoal e terapia de ritmos sociais) devem ser encorajadas não só nos episódios depressivos, mas em todas as fases. Tais intervenções, quando associadas ao tratamento medicamentoso, tendem a melhorar as taxas de remissão do TAB (62).

7.5 Fármacos

Carbonato de lítio: comprimidos de 300 mg.

Ácido valproico: comprimidos de 250 e 500 mg, xarope e solução oral de 50 mg/mL.

Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/mL.

Lamotrigina: comprimidos de 25, 50 e 100 mg.

Risperidona: comprimidos de 1, 2 e 3 mg.

Olanzapina: comprimidos de 5 e 10 mg.

Haloperidol: comprimidos de 1 e 5 mg, solução injetável de 5 mg/mL e solução oral de 2 g/mL.

Quetiapina: comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg.

Clozapina: comprimidos de 25 e 100 mg.

Fluoxetina: comprimidos de 20 mg.

- a. De forma a minimizar efeitos adversos e facilitar a adesão, é prudente reduzir o número de medicamentos sempre que possível na fase de manutenção. No entanto, é importante reconhecer que a monoterapia pode ser insuficiente para a prevenção de novos episódios em muitos pacientes. Na manutenção, a história prévia de estabilidade com o uso de monoterapia com carbonato de lítio ou ácido valproico deve servir como referência na hora de suspender outros medicamentos.
- b. Quanto ao uso de antidepressivos no tratamento de manutenção, exceto no caso de pacientes com história de inúmeras recorrências de episódios depressivos, deve-se sempre procurar reduzir a dose de antidepressivos após 6-8 semanas de remissão dos sintomas e suspender o uso sempre que possível.
- c. Escolha dos fármacos: o(s) fármaco(s) utilizado(s) no tratamento de manutenção deve(m) ser o(s) mesmo(s) que apresentou(aram) eficácia no tratamento do episódio agudo. Deve-se ajustar as doses de acordo com a tolerabilidade durante o tratamento de longo prazo.

7.6 Esquemas de administração

Carbonato de lítio

- Dose inicial: 300 mg/dia.
- Faixa de dose: 300-1.800 mg/dia (de acordo com o nível sérico), dose única à noite.

Incremento de 300 mg a cada 2 dias até chegar a 900 mg. Dosar nível sérico.

- Dose máxima: 1.800 mg/dia, com ajuste de dose de acordo com o nível sérico (nível sérico terapêutico: 0,6-1,2 mEq/L).

Nota: O nível sérico deve ser dosado com uso contínuo de dose estável do estabilizador por pelo menos 5-7 dias e intervalo de 12 horas da última administração até o horário da coleta de sangue.

Ácido valproico

- Dose inicial: 250 mg/dia.
- Faixa de dose: 250-2.000 mg/dia (de acordo com o nível sérico), dose única à noite.

Incremento de 250 mg a cada 2 dias até chegar a 750 mg. Dosar nível sérico.

- Dose máxima: 2.000 mg/dia, com ajuste de dose de acordo com o nível sérico (nível sérico terapêutico: 50-125 mcg/mL).

Nota: O nível sérico deve ser dosado com uso contínuo de dose estável do estabilizador por pelo menos 5-7 dias e intervalo de 12 horas da última administração até o horário da coleta de sangue.

Carbamazepina

- Dose inicial: 200 mg/dia.
- Faixa de dose: 200-1.000 mg/dia (de acordo com o nível sérico), dose única à noite.

Incremento de 200 mg a cada 2 dias até chegar a 600 mg. Dosar nível sérico.

- Dose máxima: 1.000 mg/dia, com ajuste de dose de acordo com o nível sérico (nível sérico terapêutico: 8-12 mcg/mL).

Nota: O nível sérico deve ser dosado com uso contínuo de dose estável do estabilizador por pelo menos 5-7 dias e intervalo de 12 horas da última administração até o horário da coleta de sangue.

Lamotrigina

- Dose inicial: 25 mg/dia.
- Faixa de dose: 25-200 mg/dia, dose única à noite.

Incremento de 25 mg/dia a cada 2 semanas nas primeiras 4 semanas, aumentando para 100 mg/dia na quinta semana. Após, a dose pode ser aumentada em, no máximo, 100 mg/semana até ser atingida a dose-alvo (100-200 mg/dia).

- Dose máxima: 300 mg/dia.

Risperidona

- Dose inicial: 1 mg/dia.
- Faixa de dose: 1-6 mg/dia, dose única à noite.

Incremento de 1 mg/dia até chegar à dose-alvo.

- Dose máxima: 8 mg/dia.

Olanzapina

- Dose inicial: 5 mg/dia.
- Faixa de dose: 5-20 mg/dia, dose única à noite.

Incremento de 5 mg/dia até chegar à dose-alvo.

- Dose máxima: 20 mg/dia.

Quetiapina

- Dose inicial: 25 mg/dia.
- Faixa de dose: na depressão, a dose é de 300-600 mg/dia. Na mania, a dose utilizada é de 600-800 mg/dia. Dose única à noite. Incremento de 25 a 50 mg por dose por dia, com o objetivo de alcançar a dose-alvo. Incrementos maiores são possíveis de acordo com a tolerância individual do paciente.
- Dose máxima: 800 mg/dia.

Clozapina

- Dose inicial: 25 mg/dia.
- Faixa de dose: 300-400 mg/dia. Dose única à noite – doses acima de 400 mg devem ser fracionadas de 12/12 horas.

Incremento de 25 mg a cada 1-2 dias até atingir 300-400 mg/dia.

- Dose máxima: 800 mg/dia.

Fluoxetina

- Dose inicial: 20 mg/dia.
- Faixa de dose: 20-40 mg, dose única pela manhã.

Incremento de 20 mg a cada 1-2 semanas de acordo com resposta/tolerabilidade.

- Dose máxima: 80 mg/dia.

Nota: A dose-alvo é determinada no início do tratamento pelo médico assistente com base no perfil de tolerabilidade e na gravidade dos sintomas de cada paciente.

7.7 Tempo de tratamento

O tempo de tratamento de manutenção do TAB não pode ser previamente determinado, devendo em princípio ser mantido de forma contínua (15).

De forma a minimizar efeitos adversos e facilitar a adesão ao tratamento, é prudente reduzir o número de medicamentos sempre que possível na fase de manutenção. No entanto, é importante reconhecer que a monoterapia pode ser insuficiente para a prevenção de novos episódios em muitos pacientes. A história prévia de estabilidade com o uso de monoterapia com carbonato de lítio ou ácido valproico deve servir como referência na hora de suspender outros medicamentos (15).

Quanto ao uso de antidepressivos no tratamento de manutenção, exceto em pacientes com história de inúmeras recorrências de episódios depressivos, deve-se sempre procurar reduzir a dose de antidepressivos após 6-8 semanas de remissão dos sintomas e descontinuar o uso sempre que possível (63).

7.8 Benefícios esperados

Melhora dos sintomas de humor (mania ou depressão) com o tratamento agudo e prevenção de novos episódios de humor com o tratamento de manutenção.

8 MONITORIZAÇÃO

Antes do início do tratamento com qualquer um dos medicamentos, é obrigatória a avaliação médica, com o objetivo de descartar possíveis contraindicações e monitorar potenciais efeitos adversos, dos seguintes aspectos (64):

- idade, medidas antropométricas (peso, altura, circunferência abdominal e do quadril), três medidas de pressão arterial em datas diferentes, exames sanguíneos de colesterol total e frações, triglicéridos, glicemia de jejum, hemograma.
- história familiar ou prévia de síndrome neuroléptica maligna (no caso de antipsicóticos), suicídio, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mérito e outras comorbidades.

Antes do início do tratamento com carbonato de lítio, também é necessária a avaliação de hormônio tireotrófico (TSH), creatinina e ureia séricos. A conduta em caso de alteração dos exames é determinada pelo médico assistente com base na natureza e no grau da alteração, e deve-se considerar as características individuais de cada caso. Todo medicamento deve ser administrado com cautela em mulheres com potencial de engravidar, e os potenciais riscos gestacionais de cada medicamento devem ser discutidos com a paciente.

Antes do início do tratamento com ácido valproico, também é necessária a avaliação da função hepática. Antes do início do tratamento com carbamazepina, deve ser feita avaliação da função hepática [ALT/TGP, AST/TGO, creatinina, ureia e eletrólitos (sódio e potássio)]. A conduta em caso de alteração dos exames é determinada com base na natureza e no grau da alteração, e deve-se considerar as características individuais de cada caso

Para monitorização dos efeitos adversos, devem ser repetidas as medidas antropométricas e de pressão arterial em 3, 6 e 12 meses. Os exames laboratoriais devem ser repetidos de acordo com a Tabela 1. Em caso de alterações, uma avaliação clínica geral deverá ser feita e o risco-benefício deverá ser discutido com o paciente, e deve-se considerar o grau e a relevância clínica da alteração e o benefício clínico obtido com o uso do medicamento, além das possibilidades de substituição disponíveis.

TABELA 1 - Frequência de exames laboratoriais

MEDICAMENTO	MENSAL	TRIMESTRAL	SEMESTRAL	ANUAL
Lítio		Creatinina e uréia.	TSH, cálcio sérico, litemia.	
Ácido valproico		Hemograma, função hepática (ALT/TGP, AST/TGO).	Ácido valproico sérico.	
Carbamazepina	Hemograma, função hepática (ALT/TGP, AST/TGO) creatinina, ureia e eletrólitos (sódio e potássio) nos 3 primeiros meses.		Carbamazepina sérica.	Hemograma, função hepática (ALT/TGP, AST/TGO) creatinina, ureia e eletrólitos (sódio e potássio).
Lamotrigina				Hemograma, função hepática (ALT/TGP, AST/TGO).
Antipsicóticos*		Glicemia de jejum e perfil lipídico (primeiro ano).		Glicemia de jejum, perfil lipídico e eletrocardiograma.
Prolactina quando clinicamente indicada.**	Água destilada	Água destilada	Água destilada	1.000 mL

Adaptado de Ng et al. Bipolar Disord 2009 (64).

* A clozapina exige a realização de hemograma semanal durante as 18 primeiras semanas de tratamento; após, deve ser realizado hemograma mensal enquanto durar o uso do medicamento.

** A dosagem do nível sérico de prolactina deverá ser solicitada sempre que houver relato de sintomas compatíveis com alterações hormonais, como diminuição da libido, alterações menstruais, impotência e galactorreia.

Devem ser observados os efeitos adversos de acordo com o medicamento utilizado:

Lítio

Efeitos adversos: náusea, vômitos, dor epigástrica, boca seca, gosto metálico, diarreia, ganho de peso, tremores finos, cansaço, cefaleia, hipotireoidismo e exacerbação da psoríase e acne.

O risco de toxicidade aumenta consideravelmente com nível sérico acima de 1,5 mEq/L. Sintomas de toxicidade do lítio incluem perda de equilíbrio, diarreia profusa, vômitos, anorexia, fraqueza, ataxia, visão borrada, zumbido, poliúria, tremor grosseiro, contrações musculares, irritabilidade e agitação. Sonolência, psicose, desorientação, convulsões, coma e insuficiência renal também podem ocorrer em casos mais graves de intoxicação, sendo que litemia acima de 3,5 mEq/L é potencialmente fatal.

É importante lembrar que o nível sérico pode ser afetado por outros medicamentos (diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, anti-inflamatórios não esteroidais), devendo-se evitar essas associações, assim como condições que alterem a função renal.

Ácido valproico

Efeitos adversos: náusea, vômitos, cólicas abdominais, anorexia, diarreia, indigestão, aumento do apetite, ganho de peso, sedação, tremores, queda de cabelo, trombocitopenia, elevação das ALT/TGP e AST/TGO.

Carbamazepina

Efeitos adversos: boca seca, vômitos, anorexia, constipação, dor abdominal, tonturas, cefaleia, ataxia, sonolência, visão borrada, *rash* cutâneo.

Efeitos adversos raros: anemia aplástica, agranulocitose, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, arritmias, hepatite.

Pode afetar outros fármacos metabolizados via citocromo P450 (antidepressivos, anticonvulsivantes, risperidona, haloperidol).

A carbamazepina reduz o nível sérico da maioria dos antipsicóticos, por isso deve-se atentar para o ajuste de dose quando usada em combinação.

Lamotrigina

Efeitos adversos: boca seca, náusea, vômitos, diplopia, tonturas, ataxia, visão borrada, cefaleia, irritabilidade, sonolência, tremores, astenia, insônia, *rash* maculopapular, artralgia. Para prevenir reações de pele, deve-se iniciar com dose baixa e aumentá-la lentamente.

Efeitos adversos raros: insuficiência hepática, discrasias sanguíneas, síndrome de Stevens-Johnson.

A associação de lamotrigina com ácido valproico aumenta muito o risco de *rash* cutâneo e síndrome de Stevens-Johnson, devendo em princípio ser evitada. No entanto, se a combinação for necessária, após a introdução da lamotrigina, o aumento de dose deve ser realizado de forma mais gradual.

Risperidona

Efeitos adversos: sonolência, aumento do apetite, fadiga, sialorreia, constipação, xerostomia, tremor, distonia, vertigem, efeitos extrapiramidais (acinesia, acatisia, discinesia, distonia, rigidez muscular, bradicinesia, tremor em repouso e instabilidade postural).

Quetiapina

Efeitos adversos: tontura, sonolência, boca seca, elevação dos níveis de triglicerídeos séricos, elevação do colesterol total, aumento de peso, constipação, hipotensão.

Olanzapina

Efeitos adversos: aumento de peso, aumento transitório assintomático das ALT/TGP e AST/TGO, sedação, sonolência.

Clozapina

Efeitos adversos: sialorreia, sonolência, tontura, ganho de peso, taquicardia, constipação intestinal.

Deve ser realizado hemograma completo a intervalos semanais e a cada aumento de dose nas primeiras 18 semanas de tratamento e a intervalos mensais ao longo de todo o tempo de tratamento.

Para os pacientes que apresentarem citopenia, caracterizada por leucopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000/mm³ ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm³) ou por plaquetopenia (contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm³), o medicamento deve ser suspenso, e tanto a inclusão no Protocolo quanto a continuidade do tratamento deverão ser avaliadas por um hematologista.

Haloperidol

Efeitos adversos: acatisia, distonias, hipertonia, parkinsonismo, efeitos extrapiramidais, sonolência, tremor.

Fluoxetina

Efeitos adversos: náusea, cefaleia, diminuição do apetite, dor abdominal, insônia, nervosismo, sudorese excessiva.

Deve-se sempre monitorar sinais de virada maníaca durante o uso de fluoxetina, que se manifesta por diminuição da necessidade de sono, agitação, irritabilidade e elevação do humor.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tempo de tratamento do TAB não pode ser previamente determinado. É recomendada reavaliação clínica mensal, incluindo avaliação de resposta terapêutica, tolerabilidade e adesão ao tratamento.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento e a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso. Devem também ser observadas as condições de boa adesão e acompanhamento contínuo apresentadas pelo paciente e seu familiar (ou responsável legal).

Considerando as diretrizes nacionais e internacionais para organização da atenção à saúde mental (WHO, 2010), as desigualdades regionais em termos de disponibilidade de profissionais especializados em saúde mental no Brasil, as diretrizes da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) e a complexidade do acompanhamento terapêutico das pessoas com diagnóstico de TAB, é imprescindível a articulação dos diferentes pontos da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) para o cuidado integral a esses usuários do SUS. Nesse sentido, a responsabilidade pelo acolhimento e acompanhamento contínuo de pessoas com TAB deve ser compartilhada entre as equipes de Atenção Básica, os núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASF), os serviços estratégicos em saúde mental (Centros de Atenção Psicossocial – CAPS) e outros serviços da RAPS (serviços hospitalares de referência com leitos de saúde mental), principalmente devido à necessidade de promover aderência ao tratamento e de acompanhamento clínico e psicossocial contínuo, por equipe multiprofissional, às pessoas que sofrem desse transtorno. As especificidades do cuidado às mulheres em idade fértil com TAB constituem um exemplo claro do quanto é imprescindível o matriciamento para o atendimento desses casos, pois os efeitos teratogênicos de alguns medicamentos indicados para tratamento do transtorno bipolar, além do elevado risco de complicações perinatais (crises, risco de suicídio,

etc.), exigem o envolvimento das equipes responsáveis pela atenção ao pré-natal, parto, saúde reprodutiva e saúde mental especializada, para garantia de um acompanhamento cuidadoso e muito próximo dessas usuárias. Diante disso, apesar de os CAPS constituírem serviços de referência para a atenção a transtornos mentais graves, como o TAB, por disporem de equipes especializadas de médicos e outros profissionais de saúde mental, é imprescindível a articulação de todos os serviços da rede de atenção para o cuidado efetivo às pessoas com esse e outros transtornos mentais.

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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, et al. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(4):425-32.
2. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 2013;381(9878):1663-71.
3. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord*. 2003;73(1-2):123-31.
4. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS, et al. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011;475(7354):27-30.
5. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1575-86.
6. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*. 1996;276(4):293-9.
7. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(1):53-9.
8. Regeer EJ, ten Have M, Rosso ML, Hakkaart-van Roijen L, Vollebergh W, Nolen WA. Prevalence of bipolar disorder in the general population: a Reappraisal Study of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(5):374-82.
9. Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the São Paulo ECA study. *J Affect Disord*. 2005;87(2-3):231-41.
10. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Firmo JO, et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015;37(2):155-61.
11. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Montebovi F, Campi S, Dome P, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *J Affect Disord*. 2012;143(1-3):16-26.

12. Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord*. 2013;15(5):457-90.
13. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*. 2003;290(11):1467-73.
14. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treating the suicidal patient with bipolar disorder. Reducing suicide risk with lithium. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;932:24-38; discussion 39-43.
15. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord*. 2005;7 Suppl 3:5-69.
16. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(7):957-66.
17. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *NeurosciBiobehav Rev*. 2008;32(4):675-92.
18. American Psychiatric Association (APA). *DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. 5a ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
19. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646.
20. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1805-19.
21. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck PE Jr. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):509-16.
22. Brown R, Taylor MJ, Geddes J. Aripiprazole alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD005000.
23. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(4):442-55.
24. Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *The Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD004362.
25. Cavazzoni PA, Berg PH, Kryzhanovskaya LA, Briggs SD, Roddy TE, Tohen M, et al. Comparison of treatment-emergent extrapyramidal symptoms in patients with bipolar mania or schizophrenia during olanzapine clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(1):107-13.
26. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9799):1306-15.
27. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker JD, Bowden CL. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):272-5.
28. Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, Gazda T, Ketter TA, Keck PE, et al. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder: pooled results from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Drugs*. 2006;20(3):219-31.

29. Rosa AR, Fountoulakis K, Siamouli M, Gonda X, Vieta E. Is anticonvulsant treatment of mania a class effect? Data from randomized clinical trials. *CNS NeurosciTher*. 2011;17(3):167-77.
30. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *ActaPsychiatr Scand*. 2007;115(1):12-20.
31. Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, Goodwin GM, Geddes GR. Risperidone alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD004043.
32. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *ClinSchizophrRelat Psychoses*. 2012;6(3):134-44.
33. Zarate CA Jr, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry*. 1995;56(3):108-12.
34. Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL, Denicoff K, Dunn RT, Kimbrell TA, et al. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord*. 1998;48(2-3):91-104.
35. Li XB, Tang YL, Wang CY, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2015;17(3):235-47.
36. Poon SH, Sim K, Sum MY, Kuswanto CN, Baldessarini RJ. Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2012;14(6):573-84.
37. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG Jr, Cole JO, Keck PE Jr, Frankenberg FR, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(10):411-4.
38. Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry*. 1992;32(3):270-80.
39. Chang JS, Ha KS, Young Lee K, Sik Kim Y, Min Ahn Y. The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(3):461-7.
40. Alderfer BS, Allen MH. Treatment of agitation in bipolar disorder across the life cycle. *J Clin Psychiatry*. 2003;64Suppl 4:3-9.
41. Hughes DH, Kleespies PM. Treating aggression in the psychiatric emergency service. *J Clin Psychiatry*. 2003;64Suppl 4:10-5.
42. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44.
43. Malhi GS, Adams D, Berk M. The pharmacological treatment of bipolar disorder in primary care. *Med J Aust*. 2010;193(4):S24-30.
44. Van Lieshout RJ, MacQueen GM. Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review. *Br JPsychiatry*. 2010;196(4):266-73.
45. Vieta E, Locklear J, Günther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J ClinPsychopharmacol*. 2010;30(5):579-90.
46. Chiesa A, Chierzi F, De Ronchi D, Serretti A. Quetiapine for bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *IntClinPsychopharmacol*. 2012;27(2):76-90.
47. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valentí M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(1):5-14.

48. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord.* 2008;10(2):323-33.
49. Vázquez GH, Tondo L, Undurraga J, Baldessarini RJ. Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(7):1673-85.
50. Sidor MM, Macqueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(2):156-67.
51. Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RJ. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;118(5):347-56.
52. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord.* 2007;9(4):394-412.
53. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2):217-22.
54. Young AH, Hammond JM. Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use? *Br J Psychiatry.* 2007;191:474-6.
55. Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD003196.
56. Cipriani A, Rendell J, Geddes JR. Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2010;24(12):1729-38.
57. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet.* 2013;381(9878):1672-82.
58. Vieta E, Günther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(8):1029-49.
59. Popovic D, Reinares M, Amann B, Salamero M, Vieta E. Number needed to treat analyses of drugs used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;213(4):657-67.
60. Stafford N, Colom F. Purpose and effectiveness of psychoeducation in patients with bipolar disorder in a bipolar clinic setting. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2013(442):11-8.
61. Colom F. Keeping therapies simple: psychoeducation in the prevention of relapse in affective disorders. *Br J Psychiatry.* 2011;198(5):338-40.
62. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, et al. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(4):419-26.
63. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry.* 2013;170(11):1249-62.
64. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord.* 2009;11(6):559-95.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**LAMOTRIGINA, RISPERIDONA, QUETIAPINA, OLANZAPINA E CLOZAPINA.**

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **lamotrigina, risperidona, quetiapina, olanzapina e clozapina**, indicadas para o tratamento do **transtorno afetivo bipolar do tipo I**.

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

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

- redução dos sintomas e da frequência das crises;
- redução das internações hospitalares.

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

- **clozapina:** medicamento classificado na gestação como categoria B (pesquisas em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê é muito improvável);
- **lamotrigina, risperidona, quetiapina 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);
- **efeitos adversos mais comuns da lamotrigina:** reações alérgicas, com aparecimento de lesões de pele (*rash* cutâneo) relacionadas com aumento abrupto da dose, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, constipação ou diarreia, secura na boca, indigestão, náusea, vômitos, dor abdominal, inflamação no esôfago, inflamação no pâncreas, tontura, sonolência, dor de cabeça, irritabilidade, depressão, descoordenação, tremores, amnésia, perda de peso, visão turva ou dupla, alterações no ciclo menstrual, febre;
- **efeitos adversos 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 olanzapina:** dor de cabeça, sonolência, insônia, agitação, nervosismo, ansiedade, boca seca, tontura 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, náusea, vômitos, enjoo, visão turva, aumento de peso, alteração das

células do sangue (agranulocitose, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia). São necessários controles periódicos com hemograma (semanal nas primeiras 18 semanas e mensal após esse período);

- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que o(s) medicamento(s) deve(m) ser utilizado(s) somente 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 se 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 seguinte medicamento:

- () lamotrigina
- () risperidona
- () quetiapina
- () olanzapina
- () clozapina

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

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Ana Carolina de Freitas Lopes (DGITS)
Cinthia Lockis de Araújo (SAS)
Dayane Gabriele Silveira (DECIT)
Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Fábio Cardoso Reis (DAF)
Isadora Simões de Souza Cerqueira (SAS)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
José Boullosa Alonso Neto (DGITS)
Karen Cristine Tonini (DAF)
Luciana Costa Xavier (DAF)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Ricardo de March Ronsoni (DAF)
Roberto Eduardo Schneiders (DAF)
Tacila Pires Mega (DGITS)

COLABORADORES

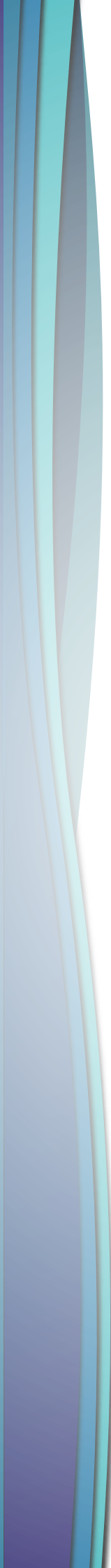
Letícia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Ana Carolina de Freitas Lopes
José Boullosa Alonso Neto
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

Maurício Kun
Flávio Kapczinski
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral





Uveítes Posteriores não Infecciosas

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1158, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2015

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Uveítes Posteriores não Infecciosas.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizar Emparâmetros sobre as uveítes posteriores não infecciosas no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com estas doenças;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas –Uveítes Posteriores não Infecciosas.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este art., que contém o conceito geral das uveítes posteriores não infecciosas, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento das uveítes posteriores não infecciosas.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 498/SAS/MS, de 23 de dezembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União nº 246, de 24 de dezembro de 2009, seção 1, pág. 223.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

ANEXO

UVEÍTES POSTERIORES NÃO INFECCIOSAS

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada pesquisa de literatura na base de dados da biblioteca virtual em saúde da Bireme/LILACS, bem como nas bases MEDLINE/PubMed, Embase e Cochrane. A pesquisa utilizou os termos uveitis, immunosuppressivetherapy, immunomodulatorytherapy, ocularinflammatorydisease, uveíte, imunossupressão e terapia imunomodulatória, restringindo-se a busca por data (janeiro de 2005 até setembro de 2009) e para estudos realizados em humanos. Foram selecionados estudos referentes ao tratamento e epidemiologia de uveítes posteriores não infecciosas para a primeira atualização deste Protocolo. Estudos prévios a 2005 e já descritos em revisões anteriores não foram revisados.

Em 26/11/2014, foi realizada atualização da busca na literatura. Na base MEDLINE/PubMed, utilizando os termos e filtros ““Uveitis, Posterior”[Mesh] AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND (“2009/10/01”[PDAT]: “3000/12/31”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang]))”, foram localizadas 33 referências. Dessas, três foram selecionadas para leitura na íntegra.

Na base Embase, utilizando a estratégia ““uveitis/de AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2009-2015]/py”, foram localizados 213 estudos. Desses, seis foram selecionados.

Na base Cochrane, utilizando a estratégia ““uveitis” in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2009 in Cochrane Reviews”, foi localizado um estudo, o qual foi excluído.

Foram excluídos estudos sobre uveítes infecciosas, com desfechos não clínicos, sobre técnicas cirúrgicas, estudos piloto ou de fase II, estudos não controlados, revisões não sistemáticas, bem como estudos com produtos não aprovados no Brasil. Foi ainda consultado o capítulo atualizado sobre o tema da publicação eletrônica UpToDate® versão 19.3. A atualização da busca na literatura resultou na inclusão de três novas referências.

Ao todo, incluem-se 30 referências neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

Uveíte corresponde à inflamação da úvea, camada vascular média dos olhos que pode ser dividida em anterior (íris), intermediária (corpo ciliar e vítreo) e posterior (vítreo, retina, coróide e esclera). Uveítes com acometimento de mais de uma porção uveal são chamadas de difusas, apresentando-se geralmente de forma bilateral. As doenças oculares inflamatórias são causa importante de cegueira (acuidade visual menor que 20/400 ou 0,05 com melhor correção) e de baixa visão (acuidade visual entre 20/70 ou 0,3 e 20/200 ou 0,1 com melhor correção) no mundo todo. A incidência anual de uveíte varia de acordo com o país, situando-se entre 17 e 52 casos por 100.000 habitantes, com uma prevalência de 38 a 714 casos por 100.000 habitantes(1,2). As uveítes são responsáveis por cerca de 10% dos casos de deficiência visual no mundo ocidental, e aproximadamente 35% dos pacientes referem baixa visão ou cegueira(1,2).

Sua apresentação é bastante variável, desde inflamação ocular primária até uveíte associada a doença inflamatória sistêmica. As uveítes podem ser divididas em uveítes infecciosas (nas quais o patógeno responsável é identificado e o paciente é submetido ao tratamento antimicrobiano específico) e uveítes não infecciosas. As principais causas de uveítes posteriores não infecciosas estão listadas a seguir:

Uveítes oculares primárias:

- Coriorretinopatia de birdshot
- Coroidite serpiginosa
- Coroidite multifocal com pan-uveíte
- Esclerite posterior
- Oftalmia simpática
- Síndrome dos pontos brancos
- Uveíte intermediária idiopática (pars planitis)
- Vasculite retiniana idiopática

Uveítes associadas a doença sistêmica:

- Artrite psoriaca
- Doença de Behçet
- Doença inflamatória intestinal
- Esclerose múltipla
- Granulomatose de Wegener
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Poliarterite nodosa
- Policondrite recorrente
- Sarcoidose
- Síndrome de Sjögren
- Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

As doenças sistêmicas apresentam um acometimento ocular variável. A doença de Behçet cursa com uveíte difusa e vasculite retiniana em cerca de 70% dos casos, sendo a uveíte um dos critérios maiores para o diagnóstico clínico da doença e podendo ser a manifestação inicial, precedendo os demais sintomas em até anos(3). Da mesma forma, a sarcoidose se manifesta como uveíte em 20%-50% dos pacientes e a esclerose múltipla se apresenta com neurite óptica em até 50% dos casos, vasculite retiniana em 10%-39%, e uveíte isolada em 1%-16%. Doenças que cursam com presença do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, como a granulomatose de Wegener e a poliarterite nodosa, apresentam uveíte em 10%-20% dos casos, sendo que a primeira pode causar manifestações oculares em até 90% deles(3). Doenças do tecido conjuntivo, entre elas o lúpus eritematoso sistêmico, cursam com vasculite em 10%-30% dos casos. Em menor escala, pacientes com doença inflamatória intestinal e artrite psoriaca apresentam uveíte em torno de 10% dos casos e a síndrome de Sjögren em casos raros pode evoluir com uveíte posterior. A doença de Vogt-Koyanagi-Harada é uma síndrome úveo-meníngea multissistêmica caracterizada por resposta autoimune dirigida aos antígenos melanocíticos dos olhos, da pele e do sistema nervoso central e auditivo. A manifestação ocular

é uveíte difusa bilateral com edema de papila, descolamento seroso da retina neurosensorial e defeito na impermeabilidade do epitélio pigmentar da retina, com discreta ou nenhuma vitreíte(3).

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)

- H30.0 Inflamação coriorretiniana focal
- H30.1 Inflamação coriorretiniana disseminada
- H30.2 Ciclite posterior
- H30.8 Outras inflamações coriorretinianas

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico de uveíte posterior não infecciosa é iniciado pelo exame oftalmológico clínico completo, com medida da acuidade visual, avaliação dos reflexos pupilares, biomicroscopia de segmento anterior, tonometria e fundoscopia direta e indireta. O exame oftalmológico clínico deve identificar as alterações oculares compatíveis com o quadro de uveíte posterior, como celularidade no humor aquoso e vítreo, precipitados ceráticos, nódulos e áreas de atrofia iriana, aumento ou diminuição da pressão intraocular, hiperemia conjuntival, episcleral ou escleral, opacificação do cristalino, presença de lesão focal ou difusa de retina ou coróide, edema retiniano, embainhamento vascular, isquemia retiniana e trombose retiniana. Devido ao grande número de doenças que podem levar ao quadro de uveíte posterior, a partir da suspeita clínica devem ser realizados exames complementares, visando à identificação do fator etiológico.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DE IMAGEM

A partir do quadro clínico de uveíte posterior, é obrigatória a exclusão de causas infecciosas virais, bacterianas, parasitárias, protozoárias e fúngicas por meio de exame clínico sistêmico, sorologias, exames de cultura, reação intradérmica e biópsia.

Exames complementares, como angiografia fluoresceínica (retinografia fluorescente bilateral), ecografia ocular, tomografia de coerência óptica (OCT) e medidores de inflamação sistêmica, são úteis para quantificar o grau de acometimento inflamatório.

Avaliação sistêmica clínica, tipagem de imunocomplexos como o HLA-B27, punção lombar e exames de imagem como tomografia computadorizada, radiografia, ressonância magnética e cintilografia podem ser necessários para a investigação complementar de doenças sistêmicas associadas, exclusão de etiologias infecciosas e síndromes de mascaramento. Uma vez que o quadro clínico é compatível com os exames inflamatórios e que etiologias infecciosas e neoplásicas são excluídas, o diagnóstico de uveíte posterior não infecciosa pode ser estabelecido.

O diagnóstico de uveítes sabidamente graves recebe atenção especial, uma vez que necessitam tratamento mais agressivo desde as fases iniciais da doença. Os critérios diagnósticos para doença de Behçet incluem úlceras orais e genitais recorrentes, uveíte, lesões cutâneas e teste da patergia positivo.

O diagnóstico já pode ser confirmado na presença de úlceras orais associadas a dois ou mais critérios. Coroidite serpiginosa é diagnosticada através de angiografia fluoresceínica, que revela as lesões de coroidite cicatrizadas e em atividade. Vasculite retiniana idiopática é um diagnóstico de exclusão. Sua apresentação é de vasculite retiniana difusa sem associações sistêmicas.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem diagnóstico confirmado de uveíte posterior imune-mediada, não infecciosa, de evolução crônica e grave, com risco potencial de perda funcional.

Para o uso dos imunossuppressores ciclosporina e azatioprina, além do diagnóstico confirmado de uveíte posterior não infecciosa, deve haver:

- falha na terapêutica com glicocorticoide sistêmico em monoterapia; ou
- toxicidade aguda, crônica presente ou presumida ou contraindicação ao uso de glicocorticoide por qualquer via de administração; ou
- diagnóstico de uveítes sabidamente graves, como doença de Behçet, coroidite serpiginosa e vasculites retinianas idiopáticas; ou
- indicação de uso crônico em longo prazo de glicocorticoide sistêmico; ou
- uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem:

- suspeita clínica de infecção intraocular ou
- contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados.

7 CASOS ESPECIAIS

Gestantes

Os glicocorticoides apresentam um risco teórico de insuficiência placentária e um risco conhecido de baixo peso do recém-nascido. Recomenda-se uso da menor dose possível e cuidado especial durante o primeiro trimestre da gestação. Inexistem estudos definitivos sobre o uso dos demais imunossuppressores durante a gestação, portanto seu uso deve ser feito com cautela, principalmente no primeiro trimestre, sempre considerando o risco-benefício do uso do medicamento e utilizando a menor dose necessária para o controle da doença. Há consenso entre especialistas de que glicocorticoide, azatioprina e ciclosporina são opções viáveis para uso durante a gestação nos casos de doença moderada ou grave. O risco gestacional pelo uso de medicamentos é descrito da seguinte forma(4,5):

Prednisona, metilprednisolona e ciclosporina: risco C - Estudos em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos sobre o feto e não existem estudos em mulheres; ou Inexistem estudos disponíveis em mulheres nem em animais. São medicamentos que só devem ser administrados se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Azatioprina: risco D - Existem claras evidências de risco teratogênico, mas os benefícios acarretados com o uso podem tornar o risco aceitável.

Nutrizes

Inexistem estudos definitivos sobre o risco de amamentação durante o uso de imunossupressores. Considerando fatores como a passagem através do leite materno, os medicamentos são classificados como compatíveis, não recomendados e contraindicados na amamentação. A prednisona é o único classificado como compatível com a amamentação. Imunossupressores de diferentes classes têm passagem desconhecida pelo leite materno, estando no grupo dos não recomendados(4, 5).

Adultos em idade fértil

Os pacientes devem ser esclarecidos quanto aos riscos de gestação na vigência do tratamento, sendo indicado mais de um método anticoncepcional durante o período, principalmente no caso dos usuários de azatioprina(2).

Crianças

Glicocorticoide sistêmico em crianças apresenta os mesmos eventos adversos causados em adultos, principalmente relacionados ao uso crônico, além de retardo do crescimento. Estudos de imunossupressão em crianças não demonstraram risco aumentado, em relação ao adulto, pelo uso de medicamento dessa classe. Determinados eventos adversos, como a nefrotoxicidade, parecem ser mais leves em crianças. O ajuste da dose do medicamento deve ser realizado em crianças de acordo com o peso ou a superfície corporal(2,6).

Hepatopatas

A azatioprina apresenta maior risco de hepatotoxicidade, estando indicado uso cauteloso em hepatopatas. Estudos sugerem a realização de exames sorológicos, como os para hepatite B e C, avaliação funcional hepática e abstinência alcoólica em usuários de azatioprina(2,6).

Nefropatas

Vários imunossupressores apresentam excreção renal, estando indicado controle periódico da função renal. Nefrotoxicidade é um dos principais efeitos adversos da ciclosporina, necessitando cautela na prescrição(2,6).

Cardiopatas

A ciclosporina apresenta como evento adverso a hipertensão arterial sistêmica, devendo ser prescrito com cautela para pacientes cardiopatas(2,6).

8 COMITÊ DE ESPECIALISTAS

A apresentação diversificada das uveítes posteriores não infecciosas e o grande número de associações sistêmicas dificultam, algumas vezes, o diagnóstico e acompanhamento. É benéfica aos pacientes a existência de comitês de especialistas que colaborem com a prescrição e acompanhamento do tratamento.

9 CENTRO DE REFERÊNCIA

Pacientes com uveíte em regime de imunossupressão devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o manejo das doses conforme necessário e o controle de eventos adversos.

10 TRATAMENTO

O tratamento das uveítes posteriores não infecciosas é baseado na busca da homeostase imunológica do paciente. Procura-se, com a terapia, a supressão da reatividade imune aberrante e a manutenção da integridade do sistema de defesa do hospedeiro durante o maior tempo possível. A principal classe de medicamentos para atingir esses objetivos são os glicocorticoides, representados pela prednisona(6). Desvantagens de seu uso são os eventos adversos locais, como o aumento da pressão intraocular e catarata, e sistêmicos, como a osteoporose, síndrome de Cushing, diabetes mérito, hipertensão arterial sistêmica e necrose asséptica de cabeça de fêmur, entre outros(6). Além dos eventos adversos, eventualmente não ocorre controle adequado da doença com o uso isolado de glicocorticoide. Medicamentos imunossupressores de diferentes classes apresentam um papel relevante no controle de uveítes posteriores não infecciosas, servindo como redutores da dose ou poupadores de glicocorticoides e adjuvantes no controle inflamatório.

Imunossupressores estão indicados principalmente para pacientes com as seguintes condições(2,6):

- sem resposta adequada a glicocorticoide sistêmico em monoterapia;
- com necessidade de dose de glicocorticoide sistêmico com toxicidade intolerável para o controle da doença;
- com indicação de uso crônico em longo prazo de glicocorticoide sistêmico; ou
- com uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional.

Geralmente medicamentos imunossupressores apresentam efeito terapêutico pleno após algumas semanas de uso, motivo pelo qual costumam ser iniciados de forma simultânea ao glicocorticoide sistêmico, que tem sua dose progressivamente reduzida ou suspensa após a estabilização da doença. Diversos estudos mostraram a eficácia e segurança dos diversos imunossupressores no tratamento de doença ocular inflamatória(2,6).

Inibidores das células T ou inibidores da calcineurina, representados pela ciclosporina, apresentam inúmeros estudos reforçando seu uso no tratamento de uveítes posteriores não infecciosas. Ensaio clínico randomizados demonstraram eficácia superior da ciclosporina sobre o uso isolado de glicocorticoide, colchicina, placebo e clorambucila no controle de uveítes diversas, inclusive doença de Behçet(7-11). A associação de ciclosporina e glicocorticoide obteve resultados ainda melhores no controle da inflamação ocular(12). Estudos de coorte, séries de casos não controlados e artigos de revisão também apontam para a eficácia da ciclosporina em uveítes refratárias, coroidite multifocal, uveíte em crianças, coriorretinopatia de birdshot, doença de Behçet, oftalmia simpática, coroidite serpiginosa e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada(13-21).

Antimetabólitos, representados pela azatioprina, também apresentam eficácia no controle de uveítes posteriores não infecciosas. Ensaio clínico randomizado em pacientes com doença de Behçet mostrou eficácia da azatioprina na redução da incidência de doença ocular e acometimento do segundo olho e no controle da uveíte, com redução do número de episódios de hipópio(22). Estudo de coorte com acompanhamento médio de oito anos mostrou eficácia da azatioprina no controle da diversos tipos de uveíte(23). Séries de casos e estudos não controlados colaboram para a evidência de benefício no uso de azatioprina em pacientes com uveíte refratária, coroidite serpiginosa, coroidite multifocal, doença de Behçet, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada e pars planitis, fazendo referência ao sucesso no uso de azatioprina em monoterapia ou associada a ciclosporina ou glicocorticoide(2,19,24,25).

Implantes intravítreos de glicocorticoide não têm sua segurança em longo prazo adequadamente demonstrada, não sendo, assim, previsto seu uso neste Protocolo (26-28).

10.1 FÁRMACOS

- Azatioprina: cápsulas de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral com 100 mg/mL.
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg.
- Metilprednisolona: ampola de 500 mg.

10.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Azatioprina: 1-3 mg/kg/dia, por via oral; dose máxima até 4 mg/kg/dia.
- Ciclosporina: 2-5 mg/kg/dia, dividido em duas administrações, por via oral; dose máxima de 7 mg/kg/dia.
- Prednisona: 1-2 mg/kg/dia, por via oral.
- Metilprednisolona: 1.000 mg/dose, por via endovenosa durante 3 dias.

10.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A grande variabilidade de apresentações e etiologias das uveítes posteriores não infecciosas não permite o estabelecimento de tempo padrão de tratamento, sendo necessária constante reavaliação da doença e do quadro ocular. A resposta ao tratamento é o principal fator que define o tempo de uso de cada medicamento(2,6). Em pacientes com doença aguda, um tratamento de 3 a 6 semanas com glicocorticoide sistêmico por via oral pode ser suficiente para a melhora do quadro ocular. Uveítes agudas sabidamente mais graves, como síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, doença de Behçet, coroidite serpiginosa e vasculites retinianas idiopáticas, frequentemente necessitam doses maiores de glicocorticoide, podendo-se optar pela administração endovenosa de metilprednisolona por 3 dias, seguida de prednisona via oral durante 3-6 semanas. Em pacientes com doença crônica, o esquema inicial de corticoide é seguido por redução gradual e manutenção com doses menores, associadas ou não a outros imunossupressores(6). Uma vez que imunossupressores tenham sido iniciados, eles são usualmente mantidos por um período de 6 a 24 meses, após o qual as doses são reduzidas lentamente, com pequenos decréscimos a cada 4 a 6 semanas, sempre observando a atividade inflamatória ocular. Alguns pacientes necessitam de imunossupressores indefinidamente(2,6).

A interrupção do tratamento é definida pelo controle adequado da inflamação ocular de forma individualizada, ou pela presença de eventos adversos intoleráveis específicos de cada medicamento.

10.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Resolução do episódio de inflamação aguda;
- prevenção ou minimização de sequelas estruturais e funcionais secundárias à inflamação ocular;
- prevenção ou redução do número de recaídas de uveítes crônicas ou recorrentes; e
- manutenção ou melhora da acuidade visual.

11 MONITORIZAÇÃO

Pacientes em uso de glicocorticoide por via oral durante mais de três meses, devem ter a pressão arterial e a glicemia medidas mensalmente, e os níveis de sódio e potássio a cada 60 dias. Durante o período de uso da corticoterapia, recomendam-se medidas para a redução do risco de perda óssea, conforme preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, do Ministério da Saúde. Exercícios físicos regulares e alimentação adequada colaboram no controle do ganho de peso. É necessária a profilaxia de parasitoses e a realização de reação intradérmica de Mantoux, para avaliação de contato com *Mycobacterium tuberculosis* e decisão sobre a quimioprofilaxia ou tratamento de tuberculose (2).

Em pacientes com indicação de pulsoterapia com metilprednisolona deve-se realizar glicemia capilar antes e após a infusão do medicamento para avaliação do perfil glicêmico. Também deve-se realizar medidas da pressão arterial sistêmica a cada 30 minutos durante a infusão; se a pressão arterial sistólica estiver acima de 180 mmHg ou a diastólica estiver acima de 120 mmHg, interromper a infusão e reavaliar as condições clínicas do doente. Devem ser observados sintomas de psicose durante a infusão e, caso ocorram, suspendê-la e reavaliar as condições clínicas do doente. No primeiro dia da pulsoterapia, os pacientes devem utilizar profilaticamente ivermectina 12 mg em dose oral única ou albendazol 400 mg em dose oral diária durante 5 dias(2).

Usuários de ciclosporina devem ter controlados a pressão arterial e os níveis de creatinina e ureia séricas a cada duas semanas nos primeiros três meses de uso e, após, mensalmente. Sódio, potássio, ácido úrico, triglicérides, colesterol total, colesterol HDL e transferases/transaminases hepáticas devem ser acompanhados a cada três meses. A dose subsequente a ser administrada requer ajustes individuais, com o objetivo de obter-se o máximo efeito imunossupressor com o mínimo de toxicidade. Pacientes que apresentarem alteração relevante dos controles clínicos ou laboratoriais devem ter a dose de ciclosporina reduzida em 25%-50% da dose inicial e, se ainda permanecerem com alterações, está indicada a suspensão do medicamento(2). Os principais eventos adversos dos imunossupressores inibidores de células T são toxicidade renal, hipertensão arterial, intolerância gastrointestinal, hipertricoose, hiperplasia de gengiva, mialgia, tremor, parestesias, hiperuricemia e desequilíbrio hidroeletrólítico(2).

Em pacientes em tratamento com azatioprina deve-se realizar hemograma com contagem de plaquetas e controle das transferases/transaminases hepáticas a cada 4-6 semanas. Hepatotoxicidade, caracterizada por elevação de 1,5 vezes o valor normal máximo de transferase/transaminase hepática, indica necessidade de redução de 50 mg/dia, com nova aferição após duas semanas. Na ausência de resposta, o medicamento deve ser suspenso(2). Os principais eventos adversos dos imunossupressores antimetabólitos são cansaço, intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade, supressão de medula óssea, pneumonia intersticial, infecções oportunistas e neoplasia de pele não melanocítica(29). Coorte comparativa entre os imunossupressores antimetabólitos sugere que os eventos adversos são mais frequentes com o uso de azatioprina(30).

12 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

A grande variabilidade de apresentações e etiologias das uveítes posteriores não infecciosas não permite o estabelecimento de tempo padrão de tratamento, sendo necessária constante reavaliação da doença e do quadro ocular. A resposta ao tratamento e a incidência de eventos adversos são o principal fator que define o tempo de tratamento necessário com cada medicamento.

13 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.

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

14 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

15 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45(2):1-13.
2. Kim EC, Foster CS. Immunomodulatory therapy for the treatment of ocular inflammatory disease: evidence-based medicine recommendations for use. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46(2):141-64.
3. Díaz-Valle D, Méndez R, Arriola P, Cuiña R, Ariño M. [Non-infectious systemic diseases and uveitis]. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31 Suppl 3:97-110.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, editors. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1998. p. 1219.
5. Bermas BL. Use of immunosuppressive drugs in pregnancy and lactation [monografia em CD-ROM]. UpToDate; 2009. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/use-of-antiinflammatory-and-immunosuppressive-drugs-in-rheumatic-diseases-during-pregnancy-and-lactation>
6. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):492-513.
7. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G Jr, Mellow SD, Green SB. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1991;112(2):138-46.
8. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet*. 1989;1(8647):1093-6.
9. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporin A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis. *Ophthalmology*. 1996;103(3):365-73; discussion 373-4.
10. de Vries J, Baarsma GS, Zaal MJ, Boen-Tan TN, Rothova A, Buitenhuis HJ, et al. Cyclosporin in the treatment of severe chronic idiopathic uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(6):344-9.
11. BenEzra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant Proc*. 1988;20(3 Suppl 4):136-43.
12. Whitcup SM, Salvo EC Jr, Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(1):39-45.

13. Jap A, Chee SP. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(6):535-40.
14. Michel SS, Ekong A, Baltatzis S, Foster CS. Multifocal choroiditis and panuveitis: immunomodulatory therapy. *Ophthalmology*. 2002;109(2):378-83.
15. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology*. 1994;101(5):822-31.
16. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun*. 2009;32(3-4):178-88. Epub 2009 Mar 26.
17. Chan CC, Roberge RG, Whitcup SM, Nussenblatt RB. 32 cases of sympathetic ophthalmia. A retrospective study at the National Eye Institute, Bethesda, Md., from 1982 to 1992. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(5):597-600.
18. Akpek EK, Baltatzis S, Yang J, Foster CS. Long-term immunosuppressive treatment of serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2001;9(3):153-67.
19. Fang W, Yang P. Vogt-koyanagi-harada syndrome. *Curr Eye Res*. 2008;33(7):517-23.
20. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, Duncan L, Frost NA, Forrester JV, et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(5):634-41.
21. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tüzün B, Işçimen A, Tüzün Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(4):241-3.
22. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*. 1990;322(5):281-5.
23. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(4):769-74.
24. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):500-509.e2. Epub 2009 Jul 1.
25. Pacheco PA, Taylor SR, Cuchacovich MT, Diaz GV. Azathioprine in the management of autoimmune uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16(4):161-5.
26. Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Jabs DA, Louis TA, Sugar EA, et al. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1916-26. Epub 2011 Aug 15.
27. Rosebaum JT. Uveitis: treatment [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 26/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/uveitis-treatment>
28. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(5):545-53. Epub 2011 Jan 10.
29. Singh G, Fries JF, Spitz P, Williams CA. Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis. A national post-marketing perspective. *Arthritis Rheum*. 1989;32(7):837-43.
30. Galor A, Jabs DA, Leder HA, Kedhar SR, Dunn JP, Peters GB 3rd, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1826-32. Epub 2008 Jun 25.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA E CICLOSPORINA.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do (s) medicamento (s) azatioprina e ciclosporina, indicados para o tratamento das uveítes posteriores não infecciosas.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico

_____ (nome do médico que prescreve).

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

- melhora da inflamação aguda,
- prevenção ou minimização dos problemas relacionados à inflamação nos olhos,
- prevenção ou redução do número de recaídas de uveítes crônicas ou recorrentes e
- manutenção ou melhora da qualidade da visão.

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

- ciclosporina: não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- azatioprina: há riscos para o feto durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior que o risco, o que deve ser discutido com o médico.

Os efeitos adversos mais comumente relatados são:

- para a azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- para a 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 triglicérides, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada a temperatura e aumento das mamas.

Estou ciente de que esse(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 assistido(a), inclusive se desistir de usar o medicamento.

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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() azatioprina

() ciclosporina

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 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 endovenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 0303020016-Pulsoterapia I (por aplicação) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

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: / /	

EQUIPE TÉCNICA

SUPERVISÃO GERAL

Artur Felipe Siqueira de Brito
Clarice Alegre Petramale
Vania Cristina Canuto Santos
Jefferson G. Fernandes (HAOC)
Ana Paula N. Marques de Pinho (HAOC)

REVISÃO TÉCNICA

Edison Vieira de Melo Junior (DGITS)
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla (DGITS)
Maria Inez Pordeus Gadelha (SAS)
Ricardo de March Ronsoni (DAF)

COLABORADORES

Leticia Faria Serpa (HAOC)
Andreza Pivato Susin Hamada (HAOC)
Tathiana Soares Machado Velasco (HAOC)
Giovana de Souza Bonetti (HAOC)
Gisele Mendo Luiz da Silva (HAOC)

COMITÊ GESTOR

Vania Cristina Canuto Santos
Maria Inez Pordeus Gadelha
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla
Edison Vieira de Melo Junior
Ana Carolina de Freitas Lopes
Paulo Dornelles Picon (HAOC)
Anna Maria Buehler (HAOC)

GRUPO ELABORADOR (ordem de publicação)

Jacobo Melamed
Felipe Diligenti
Maria Angélica Pires Ferreira
Bárbara Corrêa Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Karine Medeiros Amaral



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



OSWALDO CRUZ
RESPONSABILIDADE SOCIAL



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**

**Governo
Federal**