

PORTARIA Nº 99, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2013

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica.

O Secretário de **Atenção** à Saúde, no uso das atribuições, Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a esclerose sistêmica no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de **qualidade** e precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS n 1, de 16 de maio de 2012; 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 -DAE/SAS/MS, resolve:

Art. 1 Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esclerose Sistêmica.

§ 1 O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da esclerose sistêmica, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter **nacional** e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2 É obrigatória a observância deste Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§ 3 É obrigatória a cientificação ao paciente, ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da esclerose sistêmica, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4 - Os gestores estaduais 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. 2 Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ESCLEROSE SISTÊMICA

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LIT E R A T U R A

Foi realizada revisão da literatura até 23/10/2011 nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos "Scleroderma, Systemic/therapy"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])), foram obtidos 323 estudos. Quando analisados individualmente, a maioria foi excluída por referir-se a outras condições clínicas, apresentar desfechos intermediários sem relevância clínica ao presente Protocolo ou estudar medicamentos sem registro no país.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos "systemic sclerosis"/exp AND "therapy"/exp AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled Trial]/lim OR [systematic review]/lim AND [humans]/lim AND [embase]/lim, resultaram 136 estudos, todos já localizados em outras bases consultadas.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se a expressão systemic sclerosis, foram localizadas 4 revisões sistemáticas relacionadas ao tema, já localizadas em outras bases consultadas.

Foram incluídos uma diretriz internacional de tratamento, capítulos de livro-texto, capítulo do UpToDate, versão 19.2, e artigos não indexados considerados relevantes pelos autores.

No total, 48 estudos foram considerados relevantes.

2 INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo (DDTC) caracterizada por graus variáveis de fibrose cutânea e visceral, presença de autoanticorpos no soro dos pacientes e vasculopatia de pequenos vasos (1). Inexistem dados nacionais sobre a prevalência de ES. Nos Estados Unidos, ela foi estimada entre 19-75/100.000 habitantes (2). É de 3-14 vezes mais frequente em mulheres do que em homens. Ocorre em todas as faixas etárias, mas o pico de incidência se verifica na vida adulta dos 35 aos 54 anos (3). O dano cutâneo é caracterizado por espessamento, endurecimento e aderência aos planos profundos da pele. O acometimento visceral, que ocorre em graus variáveis, afeta predominantemente os pulmões, o trato gastrointestinal (TGI), o coração e, eventualmente, os rins. ES apresenta alta morbidade com um risco até 7 vezes maior de mortalidade em comparação com a da população geral (4).

Pacientes com a forma difusa cutânea da doença apresentam espessamento da pele no tronco e nas extremidades; na forma limitada cutânea, o espessamento está restrito às extremidades (principalmente nos quirodáctilos) ou à face. A forma difusa cutânea tem sido tradicionalmente associada a evolução agressiva, maior prevalência de fibrose pulmonar,

acometimento precoce de órgãos internos e presença do anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70) no soro. A forma limitada cutânea, geralmente de evolução mais lenta e com acometimento cutâneo predominantemente distal, pode se apresentar na forma CREST (calcinoses, fenômeno de Raynaud, doença esofágica, esclerodactilia e telangiectasias), frequentemente associada a hipertensão de artéria pulmonar e anticorpo anticentrômero no soro (5). A forma limitada cutânea tem melhor prognóstico e maior tempo de sobrevida (6).

A vasculopatia da ES é caracterizada clinicamente pelo fenômeno de Raynaud (FR) e por eventos isquêmicos verificados nas extremidades (cicatrizes punctiformes, reabsorção de extremidades ósseas e amputações digitais). FR é a manifestação clínica de episódios de vasoconstrição (de duração variável) das artérias musculares e arteríolas digitais. O diagnóstico é feito geralmente pela história ou observação de crises de palidez seguidas por cianose das extremidades, acompanhadas ou não por eritema (representando vasodilatação compensatória). As crises costumam ser desencadeadas por frio ou estresse emocional (7).

A doença pulmonar (fibrose intersticial ou doença vascular) é atualmente a maior causa de mortalidade por ES (8). Provas de função pulmonar podem detectar precocemente reduções significativas de volumes pulmonares ou capacidade difusional, mesmo na ausência de manifestações clínicas ou alterações em outros exames.

A doença pulmonar intersticial (alveolite fibrosante) apresenta-se predominantemente com padrão restritivo e redução da capacidade difusional em provas de função pulmonar. À tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), observam-se graus variáveis de faveolamento, infiltrado em vidro fosco, linhas septais espessadas, bandas parenquimatosas, linhas subpleurais, micronódulos e espessamento pleural (9). Pacientes com doença grave apresentam importante redução de volumes pulmonares, extensas áreas de faveolamento, bandas parenquimatosas, desorganização estrutural e bronquiectasias de tração (10). A determinação da atividade da alveolite fibrosante se reveste atualmente de grande importância clínica, diante da observação de que pacientes com doença pulmonar ativa apresentam deterioração progressiva do quadro pulmonar, mas podem ter resposta favorável ao tratamento imunossupressor (11-13). A observação de alveolite fibrosante ativa em biópsias pulmonares está associada à presença de opacidades em vidro fosco na TCAR (14) e a aumento no percentual de granulócitos e linfócitos no lavado bronquioloalveolar (LBA) (15). Alterações patológicas na capilaroscopia periungueal (CPU) se correlacionam com a atividade da doença pulmonar em pacientes com ES, particularmente nos com curta duração de doença (16).

A doença pulmonar vascular é caracterizada por disfunção endotelial e fibrose da camada íntima de artérias de pequeno e médio calibres. O quadro é sugerido pela redução isolada ou desproporcional da capacidade difusional com relação aos volumes pulmonares. A redução grave da capacidade de difusão pulmonar (abaixo de 55%) sugere fortemente a presença de hipertensão arterial pulmonar (17), representando a forma mais grave de envolvimento vascular pulmonar e tendo prognóstico pouco favorável (18).

O trato gastrointestinal (TGI) pode ser afetado em quase toda a sua extensão, sendo mais frequentes os sintomas de disfunção do esôfago. É muito comum a queixa de pirose e de outros sintomas de refluxo gastroesofágico. No intestino delgado, a redução da motilidade pode ser assintomática, mas é capaz de causar síndromes de má absorção (associadas à proliferação bacteriana), alternância de diarreia e constipação e até a quadros pseudo-obstrutivos (19).

Embora alterações histopatológicas renais estejam na maioria das vezes presentes, a manifestação clínica relevante é a crise renal esclerodérmica, caracterizada por hipertensão acelerada ou perda de função renal rapidamente progressiva, acometendo até 20% dos pacientes com a forma difusa de ES. As alterações laboratoriais encontradas são elevação da creatinina sérica, proteinúria, hematúria microscópica e, eventualmente, anemia e trombocitopenia secundárias a processo microangiopático nos vasos renais. De ocorrência rara, aparecendo geralmente nos primeiros 4 ou 5 anos de doença, está praticamente restrita a pacientes com a forma difusa da doença. Foi no passado a maior causa de mortalidade por ES. Atualmente, o prognóstico desse quadro melhorou muito com a introdução dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no tratamento (20).

O acometimento cardíaco geralmente é pouco sintomático. O eletrocardiograma frequentemente mostra distúrbios de condução (geralmente assintomáticos). A presença de sintomas de doença cardíaca (dispneia, dor torácica) e taquiarritmias ventriculares e supraventriculares correlacionam-se com mau prognóstico (21).

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

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

- M34.0 Esclerose sistêmica progressiva
- M34.1 Síndrome CREST
- M34.8 Outras formas de esclerose sistêmica

4 DIAGNÓSTICO

A orientação diagnóstica para a doença estabelecida é baseada nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology - ACR) (22), que classifica o paciente de ES na presença do critério maior ou pelo menos dois dos critérios menores:

- critério maior: fibrose simétrica da pele proximal às metacarpofalangianas ou metatarsofalangianas;

- critérios menores: 2 ou mais das seguintes manifestações: esclerodactilia, úlceras ou microcicatrices ou perda de substância das polpas digitais, fibrose pulmonar bilateral.

Embora apresentem altas sensibilidade e especificidade diagnósticas, tais critérios não detectam adequadamente pacientes com

1

doença inicial. Neste sentido, LeRoy e Medsger propuseram os seguintes critérios para o diagnóstico de formas iniciais de ES:

- evidência objetiva (observada pelo médico) de fenômeno de Raynaud mais padrão SD (scleroderma) à capilaroscopia periungueal (CPU) ou autoanticorpos específicos para ES (anticentrômero, antitopoisomerase I, antifibrilarina, anti-PM-Scl, ou anti-RNA polimerase I ou III); ou

- evidência subjetiva (à anamnese) de fenômeno de Raynaud mais padrão SD à CPU e autoanticorpos específicos para ES.

Atualmente, grupos internacionais estão desenvolvendo critérios de classificação diagnóstica de ES inicial com a inclusão de exames laboratoriais e de imagem, porém ainda sem validação na prática clínica (23).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento todos os pacientes que preencham os critérios diagnósticos, de acordo com a evolução da ES (doença inicial ou estabelecida).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo todos os pacientes que estejam em uso de:

- ciclofosfamida - imunossupressão (aids, linfoma e outros), neoplasia maligna em atividade, infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação;

- azatioprina - imunossupressão (aids, linfoma e outros), infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação, neoplasia maligna em atividade;

- metotrexato - gestação, lactação, doenças hematológicas graves, doença ulcerosa péptica ativa, anormalidades hepáticas ou renais graves, abuso de drogas ou etilismo, infecção ativa, tuberculose;

- sildenafil - nitratos (risco de hipotensão refratária);

- nifedipino - infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou pós-infarto, hipotensão, lactação;

Serão também excluídos todos os pacientes que apresentarem intolerância ou hipersensibilidade ao uso dos medicamentos preconizados.

7 CASOS ESPECIAIS

Os pacientes com ES juvenil, até 16 anos, apesar de possuírem os mesmos critérios diagnósticos do adulto, devem ser encaminhados para serviço especializado em Reumatologia, preferencialmente em centro de referência.

8 TRATAMENTO

A baixa prevalência e o curso clínico variável da ES dificultam a condução de ensaios clínicos, e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma terapêutica padronizada. Além do mais, o tratamento de cada paciente depende das características do acometimento multissistêmico, bem como da presença de doença ativa e reversível (inflamação ou vasoconstrição) ou de dano irreversível (fibrose ou necrose isquêmica) (23).

8.1 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

Metotrexato (MTX) mostrou benefício no tratamento da fibrose cutânea em pacientes com ES inicial em 2 ensaios clínicos randomizados (ECR). O primeiro incluiu 29 portadores de ES difusa e de ES limitada iniciais com duração média do acometimento cutâneo de 3,2 anos. O seguimento foi de 24 semanas com período de observação aberta de mais 24 semanas. Foi verificada uma tendência de melhora nos escores de pele no grupo MTX em comparação com o placebo, porém sem diferença estatística ($p = 0,06$) (24). O segundo estudo randomizou 71 pacientes com ES difusa inicial para 12 meses de tratamento com MTX ou placebo. Os desfechos primários foram escores de pele e avaliação global do médico. Em análise por intenção de tratar, houve uma diferença estatisticamente significativa em favor de MTX. Dos 36 pacientes alocados para o grupo placebo, 11 descontinuaram o estudo por ineficácia, enquanto 12 dos 35 pacientes do grupo MTX interromperam o tratamento pelo mesmo motivo (25).

A ciclofosfamida também demonstrou melhora em parâmetros cutâneos (diminuição do grau e extensão do comprometimento da pele) em ECR, porém outros fármacos, como micofenolato de mofetila, azatioprina e ciclosporina, não foram adequadamente avaliados para este desfecho (20).

A penicilamina é um agente antifibrótico que foi amplamente utilizado no tratamento das manifestações cutâneas da ES. Sua indicação era baseada em análises retrospectivas e estudos não controlados (26, 27). Contudo, sua eficácia foi questionada. Em um estudo multicêntrico randomizado duplo-cego, 134 pacientes com ES inicial (forma difusa) foram alocados para receber altas doses de penicilamina (750-1.000 mg/dia) ou dose baixa (125 mg em dias alternados) por 2 anos (28). Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento com relação aos escores de pele nem a incidência de crise renal e mortalidade. Além do mais, houve alto percentual de efeitos adversos no grupo que recebeu altas doses do fármaco. Conforme os resultados, penicilamina pode ser mantida em dose baixa

(125 mg em dias alternados) nos pacientes em uso corrente que estejam com doença estável. Inexistem dados para indicar início de tratamento nos demais pacientes.

8.2 MANIFESTAÇÕES VASCULARES

O acometimento vascular, caracterizado por vasoconstrição ou vasculopatia obliterante, pode contribuir para o desenvolvimento de fenômeno de Raynaud (FR), úlceras digitais isquêmicas (UD), crise renal esclerodérmica (CRE) e hipertensão arterial pulmonar (HAP) (29). O FR pode ser controlado com medidas não farmacológicas. Alguns fatores precipitantes devem ser evitados, como exposição ao frio, estresse emocional, tabagismo, uso de cafeína, descongestionantes simpaticomiméticos e betabloqueadores (30).

Bloqueadores do canal de cálcio são a primeira linha no tratamento do FR. Uma meta-análise que incluiu 8 ECR com 109 doentes de ES verificou diminuição da frequência e gravidade de ataques isquêmicos com o uso destes agentes. Nifedipino obteve os melhores resultados. A análise em separado de 5 ECR com nifedipino na dose de 10-20 mg, 3 vezes /dia, demonstrou redução de 10,2 no

grupo ataques isquêmicos (IC 95% 0,3-20,1) num período de 2 semanas em comparação com o grupo placebo. Houve uma melhora de 35% ou mais na gravidade do grupo ataques isquêmicos com bloqueadores do canal de cálcio em comparação ao grupo placebo (31).

Outra meta-análise com 332 pacientes com ES, que incluiu resultados de 5 ECR com iloprostá intravenoso, 1 ECR com iloprostá oral e 1 ECR com cisaprostá, concluiu que iloprostá é efetivo na diminuição da frequência e gravidade do FR. A dose de 0,5-3 ng/kg por minuto por 3-5 dias consecutivos diminuiu significativamente a frequência e a gravidade do FR no grupo ataques isquêmicos em comparação com o grupo placebo (diferença ponderada das médias 17,5; IC95% 15,7-19,2; e 0,7; IC95% 0,3 -1,1, respectivamente) (32). Nifedipino e iloprostá foram comparados em 2 ECR com resultados marginalmente favoráveis para o análogo da prostaciclina na melhora dos sintomas relacionados ao FR. A magnitude do benefício clínico do uso de iloprostá com relação a nifedipino necessita ser avaliada em ECR com maior número de pacientes (33, 34). Quanto ao tratamento de úlceras digitais isquêmicas, o iloprostá (0,5-2 ng/kg por minuto por 3-5 dias consecutivos) também tem benefício documentado em 2 ECR (35, 36). Em ECR que incluiu 131 pacientes com FR secundário à ES, dos quais 73 tinham úlceras digitais (UD) ativas, o grupo que fez uso de iloprostá apresentou 15% a mais de indivíduos com cicatrização de ao menos 50% das lesões digitais em comparação com o grupo placebo (36).

O alprostadil, mais comumente conhecido como prostaglandina E1, tem sido apontado como alternativa de menor custo na prática clínica, porém dados da literatura que embasem seu emprego em ES são escassos. Em ECR com pequeno número de pacientes, alprostadil foi tão eficaz quanto iloprostá no tratamento do FR grave (mais de 3 ataques por dia ou presença de úlceras digitais) em portadores de doenças difusas do tecido conjuntivo (21 dos 18 pacientes

incluídos no estudo tinham ES) (37). Assim como o iloprostá, o alprostadil não é recomendado neste Protocolo.

Outra opção é bosentana, que foi avaliada em 2 ECRs em pacientes com ES. Nos estudos RAPIDs-1 e RAPIDs-2, a bosentana não foi eficaz na cicatrização de UD, porém demonstrou eficácia na prevenção de novas UD, principalmente em pacientes com múltiplas lesões.(20) No RAPIDs-1, o grupo que usou bosentana apresentou redução de 48% no número cumulativo de novas UD em 16 semanas (1,4 versus 2,7 novas úlceras; $p = 0,0083$) em comparação com o grupo placebo, porém não houve diferença estatisticamente significativa no número de pacientes que apresentaram novas UD (38). No estudo RAPIDs-2, houve diminuição de 30% no surgimento de novas UD ($p = 0,04$), correspondendo a um efeito médio em relação ao grupo placebo com diminuição de apenas 0,8 úlcera em 6 meses, não havendo impacto na melhora da dor e incapacitação física (39). Deste modo, este Protocolo não recomenda o uso de bosentana para cicatrização de úlceras digitais na ES.

A sildenafil está indicada para o tratamento de FR e de fenômenos isquêmicos graves em extremidades em pacientes com esclerose sistêmica que não responderam ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio. A evidência mais forte em favor de seu uso vem de um ECR cruzado duplo-cego que testou o medicamento em 18 pacientes com FR refratário a pelo menos 2 agentes vasodilatadores (40). Catorze dos 18 pacientes tinham ES, e 2, doença mista do tecido conjuntivo. Os pacientes foram randomizados para receber sildenafil (50 mg, de 12/12 horas) por 4 semanas seguido (após 1 semana de intervalo - período de wash-out) por placebo por 4 semanas ou a sequência inversa de tratamentos. Nos 16 pacientes com doença reumática, a frequência de crises foi reduzida significativamente (35 ± 14 versus 52 ± 18 crises, $p = 0,006$), a duração cumulativa das crises foi menor (581 ± 133 versus 1046 ± 245 minutos, $p = 0,004$) e o escore de gravidade do FR foi menor ($2,2 \pm 0,4$ versus $3,0 \pm 0,5$, $p = 0,039$). Seis dos pacientes com doença reumática tinham UD ativas, e em todos eles houve cicatrização total ou parcial das mesmas enquanto estavam em uso de sildenafil. As úlceras reapareceram ou pioraram após a suspensão do medicamento em todos os casos. Durante o tratamento com placebo, nenhuma úlcera apresentou processo de cicatrização (teste de McNemar: $p = 0,041$, na comparação de cicatrização de

úlceras de tratamento ativo vs. placebo). Considerando-se desfechos secundários, houve aumento de mais de 4 vezes no fluxo sanguíneo capilar dos dígitos medido por meio de laser doppler em momentos livres de crises de FR. Esse achado indica que a melhora na perfusão periférica associada a sildenafil não se deve somente à redução da gravidade do fenômeno de Raynaud. Os efeitos adversos do medicamento foram leves. Em outro ensaio clínico não controlado, 19 pacientes com UDs refratárias a tratamento prévios receberam sildenafil (máxima dose tolerada, até 150 mg/dia) por até 6 meses (41). O número total de UD reduziu-se de 49 para 17, e 7 pacientes estavam livres delas ao final do período. O número mínimo de úlceras foi atingido em torno dos 3 meses de tratamento na maioria dos pacientes. Os escores de gravidade do FR e dor tiveram melhoras significativas. Desta forma, protocola-se o uso de sildenafil em pacientes com ES que apresentem UD como manifestação vascular, refratárias ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio.

8.3 MANIFESTAÇÕES PULMONARES

A ciclofosfamida (CF) é o medicamento de escolha no tratamento da pneumopatia intersticial da ES. A recomendação é baseada em 2 ECR. Em ECR multicêntrico com duração de 12 meses, foram avaliados 158 pacientes em uso de ciclofosfamida 1-2 mg/kg/dia, por via oral, ou placebo. Houve melhora estatisticamente significativa nos testes de função pulmonar, escores de avaliação de dispneia e **qualidade** de vida ao final do primeiro ano. Embora não tenha sido observada melhora na difusão de monóxido de carbono, o grupo CF apresentou melhora na capacidade vital forçada e capacidade pulmonar total de 2,5% (0,3% a 4,8%) e 4,1% (0,5% a 7,7%), respectivamente ($p < 0,03$ para ambos) com relação ao grupo placebo (42). Os benefícios do uso de CF podem persistir por vários meses após o término do tratamento, mas tendem a desaparecer após 2 anos (43, 44). Outro ECR incluiu 45 pacientes com pneumonite intersticial ativa secundária a ES tratados com CF endovenosa na dose de 600

2

mg/m /mês ou placebo por 6 meses com uso de azatioprina por mais 12 meses como medicamento de manutenção nos dois grupos. Esse estudo não demonstrou melhora estatisticamente significativa nos desfechos primários e secundários no grupo do tratamento ativo em comparação com o grupo placebo, sendo observada apenas tendência de melhora da capacidade vital forçada de 4,2% nos que utilizaram CF em comparação com o grupo controle ($p = 0,08$) (45). Devido à falta de alternativas farmacológicas, a azatioprina é o imunossupressor mais utilizado no tratamento de manutenção da pneumonite intersticial na ES, após o uso da CF, embora ECR sejam necessários para avaliar sua eficácia.

8.4 MANIFESTAÇÕES RENAIS

Para o tratamento da crise renal esclerodérmica (CRE), inibidores da enzima conversora da angiotensina são os medicamentos com melhores resultados em estudos observacionais, sendo captopril o agente mais frequentemente utilizado (46-48). Pacientes devem ter seus níveis de pressão arterial prévios recuperados dentro de 72 horas. Quando inevitável, a dose e o tempo de uso de glicocorticoides devem ser os menores possíveis em pacientes com ES, tendo em vista que a corticoterapia pode ser um fator de risco para o surgimento da CRE (20).

Além das medidas farmacológicas citadas, outros medicamentos vêm sendo utilizados no tratamento da ES. Os bloqueadores da bomba de prótons, como o omeprazol, são empregados na prevenção de complicações do refluxo gastroesofágico, bastante prevalente em pacientes com ES. Medicamentos pró-cinéticos, como a metoclopramida, podem melhorar sintomas relacionados aos distúrbios de motilidade gastrointestinais. Outro achado frequente são síndromes de má absorção, determinadas por crescimento acelerado da flora bacteriana intestinal. Esta complicação pode ser tratada com cursos de antibioticoterapia em rodízio (20). A conduta na HAP deve considerar protocolo específico do Ministério da Saúde.

8.5 FÁRMACOS

- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg ; frasco-ampola de 1.000 mg e 200 mg.

- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; [solução](#) injetável de 50 mg/2 ml.
- Sildenafil: comprimidos de 25 e 50 mg.
- Captopril: comprimidos de 25 mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.
- Penicilamina: cápsulas de 250 mg.
- Nifedipino: comprimidos de 10 mg.
- Metoclopramida: comprimidos de 10 mg.
- Omeprazol: cápsulas de 10 e 20 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.

8.6 ESQUEMAS DE [ADMINISTRAÇÃO](#)

- Ciclofosfamida: 1-2 mg/kg/dia, por via oral, ou 300-800 mg/m² por via intravenosa a cada 4 semanas;
- Metotrexato: dose inicial de 15 mg/semana, por via oral ou subcutânea, podendo ser aumentada até 25 mg/semana;
- Sildenafil: 50 mg, 2-3 vezes ao dia, por via oral;
- Captopril: para pacientes hipertensos com crise renal esclerodérmica (CRE), sem evidência de envolvimento do sistema nervoso central, dose de 6,25-12,5 mg, por via oral; pode-se aumentar a dose de 12,5-25 mg, em intervalos de 4-8 horas até que a pressão arterial esteja normalizada. A dose máxima é de 300-450 mg/dia. Nos pacientes em CRE normotensos, a dose inicial é de 6,25 mg e, conforme a tolerância, aumentando para 12,5 mg na segunda dose (aumentos adicionais devem ser feitos com cuidado para evitar a indução de hipotensão);
- Nifedipino: dose de 10-20 mg, 3 vezes/dia, por via oral, conforme a resposta terapêutica.
- Penicilamina: 125 mg/dia, por via oral, em dias alternados;
- Azatioprina: dose inicial de 1 mg/kg/dia, por via oral, aumentando 0,5 mg/kg a cada 4 semanas até atingir o controle da atividade da doença. A dose máxima não deve ultrapassar 3 mg/kg/dia;
- Metoclopramida: 1 comprimido, 3 vezes/dia, 10 minutos antes das refeições;
- Omeprazol: 20 mg, 1 vez/dia antes do café da manhã;

- Prednisona: dose inicial 0,125 mg/kg/dia, podendo chegar a 1 mg/kg/dia, conforme a manifestação da doença.

8.7 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

- Ciclofosfamida: administrar por 6 meses e repetir o tratamento conforme a evolução clínica.

- Metotrexato: não existe um período estabelecido para a duração do tratamento.

- Sildenafil: manter o tratamento até cicatrização de úlceras digitais (UDs).

- Captopril: manter o tratamento até resolução da crise renal esclerodérmica (CRE). Inexistem evidências consistentes de que a manutenção de inibidores da enzima conversora da angiotensina previna a incidência de CRE.(29)

- Nifedipino: manter o tratamento até melhora do FR e manter conforme a gravidade das crises de isquemia nas extremidades.

- Penicilamina: manter o tratamento enquanto houver benefício.

- Azatioprina: inexistem um período estabelecido para a duração do tratamento. Após atingir a remissão clínica, as doses dos medicamentos podem ser reduzidas gradualmente, sob monitorização sistemática da atividade de doença.

- Metoclopramida: inexistem um período estabelecido para a duração do tratamento.

- Omeprazol: inexistem um período estabelecido para a duração do tratamento.

8.8 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Ciclofosfamida: redução da progressão da fibrose pulmonar e cutânea.

- Metotrexato: melhora clínica do espessamento da pele.

- Sildenafil: melhora do FR e cicatrização e diminuição do número de úlceras digitais isquêmicas.

- Captopril: normalização da pressão arterial e da função renal.

- Nifedipino: diminuição da frequência e gravidade de ataques isquêmicos relacionados ao FR.

- Penicilamina: melhora das manifestações cutâneas da ES inicial (difusa) quando a doença se encontrar estável.

- Azatioprina: redução da progressão da fibrose pulmonar. - Metoclopramida: melhora da motilidade esofágica e da plenitude gástrica.

- Omeprazol: melhora de refluxo gastroesofágico.

9 MONITORIZAÇÃO

O seguimento dos pacientes, incluindo consultas médicas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica e a monitorização da toxicidade dos medicamentos.

Ciclofosfamida

Devem ser solicitados hemograma com contagem de plaquetas, dosagem de beta-hCG e exame comum de urina com microscopia 14 dias após cada infusão até a estabilização da dose (para identificar hematúria relacionada à cistite hemorrágica) e, após, conforme a necessidade. Além da imunossupressão com conseqüente aumento dos riscos de infecções e de neoplasias, infertilidade, toxicidade hematológica e cistite hemorrágica são outros eventos adversos potenciais. Para prevenir esta última, recomenda-se a administração de Mesna por via intravenosa ou oral (1 mg para cada mg de ciclofosfamida) dividida em três vezes: 30 minutos antes da infusão, 30 minutos após a infusão e 4 horas após o término da infusão. Sugere-se administração de soro fisiológico a 0,9% na dose de 1.000 ml, por via intravenosa, 1 hora antes da infusão, bem como uso de diuréticos, para estimular diurese. Hidratação oral vigorosa deve ser estimulada ao longo do tratamento com ciclofosfamida. Podem-se utilizar antieméticos antes das infusões para evitar náuseas e vômitos.

Metotrexato

Devem ser solicitadas provas de função hepática (AST/TGO e ALT/TGP), hemograma, contagem de plaquetas, ureia e creatinina antes do início do tratamento, mensalmente nos primeiros 6 meses e, após, a cada 2-3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica. Se houver elevação dos níveis de transaminases de 2 vezes o valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas e então reavaliado com nova aferição de enzimas hepáticas. MTX pode ser reiniciado após a normalização dos níveis das enzimas. Consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento. Diminuição da contagem de leucócitos (menos de 1.500/mm³) ou de plaquetas (menos de 50.000/mm³) necessita redução da dose do medicamento. Também deve-se diminuir a dose se surgirem úlceras orais ou estomatite. Tosse e dispnéia devem ser avaliadas com radiografia de tórax e testes de função pulmonar devido ao potencial risco de pneumonite, devendo assim ser usado com cautela em pacientes pneumopatas. Sintomas como náuseas e vômitos respondem à redução da dose de MTX ou incremento da dose semanal de ácido fólico, podendo ser utilizado antiemético ou ingerido o medicamento junto às refeições para tentar diminuir tais sintomas. As causas mais comuns de toxicidade aguda do MTX são insuficiência renal aguda e administração concomitante de sulfametoxazol-trimetoprima. A associação de ácido fólico (5-10 mg/semana) pode minimizar os efeitos adversos. É contraindicado o uso de MTX em pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, supressão da medula óssea e em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo anticoncepção.

Sildenafil

Devem ser monitorizados os efeitos adversos, sendo os mais frequentes (acima de 10%) cefaleia, vasodilatação com rubor facial e dispepsia e menos frequentes (até 10%) epistaxe, tonturas, congestão nasal, raros distúrbios visuais (49).

Penicilamina

Devem ser solicitados hemograma completo e exame qualitativo de urina no início do tratamento, os quais devem ser repetidos após as 2 primeiras semanas de tratamento e mensalmente. Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hematúria ou proteinúria de 2 cruces ou mais indicam suspensão do tratamento e reavaliação em centro de referência. O surgimento de rash cutâneo deve ser tratado com suspensão do medicamento, podendo também ser utilizado hidrocortisona a 1% tópica ou anti-histamínico. Nos casos de estomatite ou úlcera orais com acometimento leve a moderado, deve-se reduzir a dose do medicamento. Nos casos graves, deve-se suspender o tratamento. Diminuição do paladar ou gosto metálico são comuns nas primeiras semanas e não motivam a suspensão do tratamento. Na maioria dos casos normalizam com a evolução do tratamento. Náuseas necessitam de redução da dose ou suspensão do tratamento.

Azatioprina

Devem ser solicitados hemograma, contagem de plaquetas e dosagem de transaminases hepáticas (fosfatase alcalina, ALT/TGP e AST/TGO) quinzenalmente nos primeiros 3 meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses. O medicamento deve ser suspenso ou ter a dose reduzida em pacientes que desenvolverem leucopenia (menos de 4.000/mm³) ou plaquetopenia (menos de 100.000/mm³). O aumento dos níveis de aminotransferases (transaminases hepáticas) e fosfatase alcalina pode ocorrer em alguns casos e, quando acima 2 vezes o valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso até normalização de seus níveis .

Metoclopramida

Devem ser monitorizados os efeitos adversos. Os mais frequentes são inquietação, sonolência, fadiga e lassidão, que ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes.

Omeprazol

Devem ser monitorizados os efeitos adversos, embora não sejam frequentes. Quando presentes, geralmente têm intensidade leve, desaparecendo com a continuidade do tratamento ou após a suspensão do mesmo. Os mais comuns são cefaleia, astenia, diarreia, gastroenterite, dor muscular, reações alérgicas (incluindo, raramente, anafilaxia) e púrpura ou petéquias.

9.1 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexiste uma duração de tratamento pré-determinada. Os pacientes devem ser acompanhados periodicamente em 3-6 meses em serviço especializado em Reumatologia, com o objetivo de se detectarem precocemente manifestações em órgãos-alvo.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Recomenda-se a constituição de um centro de referência para avaliação, acompanhamento e **administração** de imunossupressores em casos especiais de ES juvenil, efeitos adversos graves ou por indicação médica.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-6.
2. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA, Harper FE, Nussbaum AI, et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum.* 1989;32(8):998-1006.
3. Medsger TA, Jr., Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med.* 1971;74(5):714-21.
4. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA, Jr., Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118(1):2-10.
5. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202-5.
6. Barnett AJ, Miller MH, Littlejohn GO. A survival study of patients with scleroderma diagnosed over 30 years (1953-1983): the value of a simple cutaneous classification in the early stages of the disease. *J Rheumatol.* 1988;15(2):276-83.
7. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 2001;357(9273):2042-8.

8. Au K, Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP. Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(2):111-9.
9. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Polzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*. 1990;176(3):755-9.
10. Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy subpatterns of inflammatory skin disorders. *Arch Dermatol*. 2006;142(6):808.
11. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, Meurer M, Krombach F, König G, et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):400-6.
12. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med*. 1990;88(5):470-6.
13. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med*. 2000;132(12):947-54.
14. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, Harrison NK, Goldstraw P, Black CM, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax*. 1992;47(9):738-42.
15. Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI, Ferrans VJ, Crystal RG. Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(4):612-7.
16. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE, Pinotti AF, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2004;31(2):286-94.
17. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA, Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(7):765-70.
18. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):569-77.
19. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii36-9.

20. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):620-8.
21. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii45-8.
22. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-90.
23. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirjak L, Tyndall A, Muller-Ladner U, Denton C, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1377-80.
24. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*. 1996;35(4):364-72.
25. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1351-8.
26. Steen VD, Medsger TA, Jr., Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med*. 1982;97(5):652-9.
27. Jimenez SA, Sigal SH. A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine [see comment]. *J Rheumatol*. 1991;18(10):1496-503.
28. Baar J, Burkes RL, Bell R, Blackstein ME, Fernandes B, Langer F. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. A clinicopathologic study. *Cancer*. 1994;73(4):1194-9.
29. Denton CP. Overview of the treatment and prognosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. UpToDate [Internet]. 2009 [cited 2012 Nov 30]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-and-prognosis-of-systemic-sclerosisscleroderma-in-adults>.
30. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol*. 1993;5(6):773-84.
31. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1841-7.

32. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000953.

33. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ.* 1989;298(6673):561-4.

34. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(5):503-8.

35. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1992;19(9):1407-14.

36. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, Jr., et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1994;120(3):199-206.

37. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Papa ND, Maglione W, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(4):253-6.

38. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3985-93.

39. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.*

2011;70(1):32-8.

40. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation.* 2005;112(19):2980-5.

41. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1475-8.

42. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2655-66.

43. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):1026-34.

44. Tochimoto A, Kawaguchi Y, Hara M, Tateishi M, Fukasawa C, Takagi K, et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up. *Mod Rheumatol*. 2011;21(3):296-301.

45. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3962-70.

46. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007;100(8):485-94.

47. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA, Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*. 1990;113(5):352-7.

48. Steen VD, Medsger TA, Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):600-3.

49. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract*. 2010;64(2):240-55.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Ciclofosfamida, Metotrexato, Sildenafil, Azatioprina e Penicilamina.

Eu _____ (nome do (a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações, principais efeitos adversos relacionados ao uso de ciclofosfamida, metotrexato, sildenafil, azatioprina e penicilamina, indicados para o tratamento da esclerose sistêmica.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer as seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas;
- prevenção de complicações associadas.

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

- sildenafil: medicamento classificado na gestação como fator de risco B (não existem estudos bem adequados em mulheres grávidas, embora estudos em animais não tenham demonstrado efeitos prejudiciais de seu uso na gravidez);

- azatioprina e penicilamina: medicamentos classificados na gestação como fator de risco D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);

- ciclofosfamida e metotrexato: medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres planejando engravidar);

- efeitos adversos da ciclofosfamida: diminuição do número de células brancas no sangue, fraqueza, náuseas, vômitos, infecções da bexiga acompanhada ou não de sangramento, problemas nos rins, no coração e nos pulmões, queda de cabelos e aumento do risco de desenvolver cânceres;

- efeitos adversos do metotrexato: problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição no número de glóbulos brancos, diminuição do número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioleta, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda do apetite, náuseas, palidez, coceira e vômitos; mais raramente e dependendo da dose utilizada: cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele; também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções;

- efeitos adversos mais comuns da sildenafil: vermelhidão, dor de cabeça, dificuldade de digestão de alimentos, diarreia, dor nos braços e pernas, gripe, febre, tosse, visão turva e dificuldade para dormir;

- efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;

- efeitos adversos da penicilamina: reações alérgicas (coceira, vermelhidão na pele), náuseas, vômitos, diarreia, dor no estômago, diminuição ou perda do paladar, diminuição das células brancas e vermelhas (que devem ser muito controladas), fraqueza nos músculos, zumbidos, agitação, ansiedade, queda de cabelo, visão borrada; efeitos mais raros: inflamação do pâncreas, inflamação dos pulmões, síndromes miastênicas (dificuldade para respirar, falar,

mastigar, engolir, visão dupla e fraqueza nos músculos) e síndromes lúpicas (bolhas na pele, dor no peito e dor nas juntas).

- contraindicados em casos de hipersensibilidade aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

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

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

O meu tratamento constará de um dos seguintes medicamentos:

() ciclofosfamida

() metotrexato

() sildenafil

() azatioprina

() penicilamina

Local: Data:

Nome do paciente:

Cartão [Nacional](#) de Saúde:

Nome do [responsável](#) legal:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico Responsável: CRM: UF:

Assinatura e carimbo do médico

Data: _____

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

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