

PORTARIA Nº 206, DE 23 DE ABRIL DE 2010

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

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre as Dermatiosite e Polimiosite no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com estas doenças;

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

Considerando a Consulta Pública SAS/MS nº 10, de 10 de março de 2010;

Considerando a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - DERMATIOSITE E POLIMIOSITE.

§ 1º O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral das Dermatiosite e Polimiosite, 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.

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

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

§ 4º 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. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada revisão da literatura na data de 15/01/2010 nas bases de dados MEDLINE/PUBMED, EMBASE e Cochrane.

No 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 incluídos uma diretriz internacional de tratamento, capítulos de livro-texto, capítulo relacionado ao tema da base Up-ToDate 17.3 e artigos não indexados considerados relevantes pelos autores.

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. Atualmente, um projeto internacional multidisciplinar está em andamento para desenvolver um consenso sobre critérios de classificação das miopatias inflamatórias [2].

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 dificuldades para subir escadas. A evolução tende a ser gradual e progressiva. Alguns poucos pacientes podem apresentar mialgia associada. Disfagia, distúrbios cardíacos, acometimento respiratório, vasculite e calcificações subcutâneas (calcinoses) são manifestações extra-musculares possíveis.

A DM se diferencia da PM pelo acometimento cutâneo. As pápulas de Gottron são consideradas patognomônicas de DM. Consistem de pápulas róseas ou violáceas localizadas nas superfícies extensoras das articulações interfalangeanas e metacarpofalangenas, cotovelos, joelhos e maléolo medial. O sinal de Gottron é um eritema macular com a mesma distribuição das pápulas de Gottron. O heliótopo, caracterizado por lesões eritematosas ou violáceas nas pálpebras superiores, é outro sinal típico. Além destes, são observadas manchas ou placas eritematosas desencadeadas por fotoexposição com distribuição característica no tórax superior, ombros e dorso (sinal do xale), e/ou 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 auto-imunidade. 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 e 15 anos e os 45 e 65 anos [4].

O curso da doença é variável. A maioria dos pacientes responde satisfatoriamente ao tratamento inicial com glicocorticóides, especialmente na DM. Adicionalmente, pode-se 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 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, comprometimento pulmonar (doença intersticial pulmonar) ou cardíaco (miocardite) e associação com neoplasia [5-7].

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 clássicos critérios descritos por Bohan e Peter ainda são úteis para a orientação diagnóstica de PM/DM. Após a exclusão de outras etiologias, como infecciosas, metabólicas, tóxicas, distróficas, endocrinológicas e miopatias mitocondriais e por corpúsculo de inclusão [1, 2, 8]:

a) Fraqueza muscular proximal das cinturas pélvica e escapular;

b) 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, perimisial, perivascular ou intersticial;

c) Elevação de qualquer enzima muscular sérica: creatinofosfoquinase (CPK) ou aldolase ou desidrogenase láctica (DHL), ou aminotransferases (em particular, a aspartatoaminotransferase - AST/transaminase glutâmico-oxalacética - TGO);

d) 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;

e) Lesões cutâneas características de DM: heliótropa; pápulas de Gottron; sinal de Gottron.

Diagnóstico	Dermatomiosite	Polimiosite
Definitivo	Presença de 4 dos critérios de "a-d" *	Presença de 4 dos critérios de "a-d"
Provável	Presença de 3 dos critérios de "a-d" *	Presença de 3 dos critérios de "a-d"
Possível	Presença de 2 dos critérios de "a-d" *	Presença de 2 dos critérios de "a-d"

*Acrescido do critério "e": lesões cutâneas características de DM.

O fator antinuclear (FAN) é positivo em 80% dos pacientes com PM ou DM. [9]. Aproximadamente 30% dos pacientes com DM e PM possuem auto-anticorpos 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. Por exemplo, febre, artrite, fenômeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial 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 [11]. A indicação de triagem para neoplasia deverá ser orientada através da identificação de fatores de risco à anamnese e exame físico completo, e de acordo com a faixa etária de cada paciente.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo os pacientes com diagnóstico provável ou definitivo de PM ou DM.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão são individualizados para cada medicamento:

- Hidroxicloroquina: uso concomitante de primaquina, maculopatia prévia associada aos antimaláricos ou hipersensibilidade ao medicamento;

- Azatioprina e ciclofosfamida: imunossupressão (SIDA, Linfoma e outros), infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação, pacientes com neoplasia atual ou hipersensibilidade ao medicamento;

- Ciclosporina: imunossupressão (SIDA, Linfoma e outros), insuficiência renal crônica, pacientes com neoplasia atual, gestação, lactação, infecção ativa, tuberculose, hipertensão não-controlada ou hipersensibilidade ao medicamento;

- Prednisona e metilprednisolona: úlcera péptica ativa, insuficiência hepática, tuberculose ou hipersensibilidade aos medicamentos;

- Imunoglobulina humana: deficiência seletiva de IgA, gestação, lactação, hiperprolinemia ou hipersensibilidade ao medicamento;

- Metotrexato: gestação, lactação, doenças hematológicas graves, doença ulcerosa péptica ativa, anormalidades hepáticas ou renais graves, abuso de drogas ou etilismo, infecção ativa, tuberculose ou hipersensibilidade ao medicamento.

7. TRATAMENTO

7.1 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Além do manejo terapêutico 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 [25-27], 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 FARMACOLÓGICO

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 [12]. 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 deve ser iniciado com o uso de glicocorticóide (GC) sistêmico [13]. Os pacientes precisam ser orientados que a corticoterapia pode ter duração maior do que 12 meses. O uso de glicocorticóides pode induzir remissão de doença em aproximadamente 40% a 60 % dos pacientes, embora mais de 80% apresentem algum grau de melhora clínica e laboratorial com o tratamento [14]. No caso de resposta insatisfatória, pode ser necessária a repetição da biópsia muscular com vistas ao diagnóstico diferencial com outras miopatias (ex. miosite por corpúsculo de inclusão).

A introdução de imunossupressores juntamente com a corticoterapia é aconselhável, principalmente naqueles pacientes com fatores de mau prognóstico. Azatioprina (AZA) e o metotrexato (MTX) são considerados medicamentos de primeira linha como agentes poupadores de GC [5].

A AZA tem sido utilizada nas miopatias inflamatórias associada ao GC [12]. A associação de prednisona mais azatioprina foi avaliada em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, comparada com prednisona mais placebo em 16 pacientes com diagnóstico de PM. Após três meses de tratamento, não houve diferença entre os grupos nas variáveis avaliadas (força muscular ou CPK) [15]. Estes pacientes foram reavaliados após três anos de seguimento, e o grupo tratado com a associação de prednisona e azatioprina utilizou uma dose diária menor de corticóide (1,6mg/kg VS. 8,7mg/kg) e apresentou maior capacidade funcional [16].

O MTX também foi avaliado quanto à sua eficácia nas miopatias inflamatórias [12]. 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 [14]. 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 [17]. A associação de MTX oral e azatioprina pode ser superior ao MTX intravenoso (IV) em monoterapia em pacientes com falha prévia à pelo menos um fármaco citotóxico. Estudo randomizado cruzado comparou AZA associada com MTX administrados por via oral contra MTX intravenoso 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 [18].

Nos pacientes refratários ao tratamento com GC e imunossupressores, tem sido preconizado o uso de imunoglobulina humana (IGH). Esta recomendação é baseada em dois estudos. Este medicamento foi avaliado em ensaio clínico duplo-cego, controlado contra placebo, em 15 pacientes com DM resistente ao tratamento com corticóide e imunossupressores. No grupo tratado com IGH, houve resposta estatisticamente significativa na avaliação do escore de força muscular e dos sintomas neuromusculares após 3 meses [19]. Em estudo observacional com 35 pacientes com PM refratária ao tratamento com corticoterapia e imunossupressores foi administrada IGH mensalmente com duração de tratamento de quatro a seis meses. Após seis 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 [20]. O uso de IGH não se relacionou com eventos ad-versos sérios [21].

A ciclofosfamida intravenosa é uma alternativa em pacientes portadores de PM/DM associada à doença pulmonar intersticial resistente ao uso de GC e imunossupressores. Em estudo observacional com 17 pacientes, foram encontrados os seguintes resultados: 11 pacientes evoluíram com melhora da dispnéia após introdução da ciclofosfamida, 6 de 7 pacientes descontinuaram oxigenioterapia e 12 pacientes obtiveram melhora maior ou igual à 10 % na capacidade vital [22].

Alguns pacientes com DM apresentam doença cutânea não responsiva ao uso de GC e imunossupressores. Estudos observacionais têm demonstrado benefício com o uso de antimaláricos

como hidroxicloroquina e difosfato de cloroquina, sendo este último menos utilizado devido ao risco de toxicidade ocular [23, 24].

7.3 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500mg
- Azatioprina: comprimidos de 50mg
- Metotrexato: comprimidos de 2,5mg ou solução injetável 25mg/ml
- Ciclosporina: comprimidos de 10, 25, 50, 100mg e solução oral de 100mg/ml - 50 ml
- Ciclofosfamida: pó para solução injetável 1g
- Imunoglobulina humana: frasco-ampola de 500, 1.000, 2.500, 3000, 5.000 e 6000mg
- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg

7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Prednisona: iniciar com 1mg/kg/dia, que deve ser mantida por 6 à 8 semanas; se houver controle da doença, iniciar diminuição gradual da dose não maior do que 20% da dose vigente a cada 4 semanas até 10mg/dia e manter conforme evolução clínica até completar 9 à 12 meses de corticoterapia; caso haja recidiva durante a diminuição de dose, retornar à mínima dose efetiva e adicionar AZA ou MTX (ou ajustar as doses dos mesmos, se já em uso).

- Metilprednisolona: administrar pulsoterapia de 1000mg intravenosa ao longo de 1 hora por 3 dias consecutivos e repetir mensalmente conforme resposta terapêutica. Indicada nos casos de fraqueza muscular grave ou acometimento sistêmico grave, incluindo os pacientes com envolvimento do esôfago, com disfagia importante e risco de aspiração, envolvimento pulmonar intersticial e ou miocardite.

- Azatioprina: iniciar com 50mg/dia em adultos, por via oral, aumentando 50mg semanalmente até a dose total de 2-3mg/kg/dia.

- Metotrexato: iniciar com 15mg/semana por via oral ou subcutânea, podendo ser aumentada até 25mg/semana.

- Ciclosporina: iniciar com 3-4mg/kg/dia divididos em duas doses até a dose máxima de 6mg/kg/dia. Indicada na falha do uso de GC mais AZA ou MTX.

- Ciclofosfamida: administrar 300 a 800mg/m² intravenosa à cada 4 semanas. Indicada na falha do uso de GC mais AZA ou MTX ou presença de doença pulmonar intersticial grave.

- Imunoglobulina humana: 1g/kg/dia por dois dias ou 0,4g/kg/dia por cinco dias, repetidas mensalmente por 3 à 6 meses. Indicada na falha do uso de GC mais AZA ou MTX; ou doença grave refratária à pulsoterapia com GC.

- Hidroxicloroquina: dose usual é de 400mg/dia, para casos de doença cutânea não responsiva à GC.

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO)

Não existe um período estabelecido para a duração do tratamento. Após atingir a remissão clínica, as dosagens dos fármacos podem ser diminuídas gradualmente, sob monitorização sistemática

da atividade de doença. Sugere-se diminuir primeiro a dose da prednisona. Após suspensão do GC, diminuir a dose dos imunossupressores em intervalos mensais ao longo de aproximadamente 6 meses.

7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora da força muscular;
- Prevenção de desenvolvimento de complicações extra-musculares;
- Na DM, controle das manifestações cutâneas.

8. MONITORIZAÇÃO

Com relação à eficácia, ainda não foram validados escores padronizados para medir a atividade de doença e dano nas miopatias inflamatórias [2]. Sugere-se a monitorização periódica da força muscular no quadríceps, deltóides e flexores do pescoço, bem como das enzimas musculares. As enzimas mais comumente utilizadas são CPK, aldolase, LDH, AST/TGO e ALT/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 monitorada:

- 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 (1.500mg/cálcio elementar), vitamina D3 (400-800 UI) ou bisfosfonados de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para Osteoporose. Reavaliar anualmente o perfil lipídico e 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 (leucócitos <4.000 / mm³) ou trombocitopenia (contagem de plaquetas <150.000 / mm³).

- Metotrexato: devem ser solicitadas provas de função hepática (TGO, TGP), hemograma, contagem de plaquetas, uréia e creatinina antes do início do tratamento, e mensalmente nos primeiros seis meses e, após, a cada 2 à 3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica. Se houver elevação de transaminases de duas vezes o valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso por duas semanas e então reavaliado 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 metotrexato. Também deve-se diminuir a dose se houver o surgimento de úlceras orais ou estomatite. Tosse e dispnéia devem ser avaliadas com Rx de Tórax e testes de função pulmonar devido ao potencial risco de pneumonite, assim deve ser usado com cautela em pacientes pneumopatas. Sintomas como náuseas e vômitos respondem à redução da dose do MTX ou incremento da dose semanal de ácido fólico. Pode ser utilizado antiemético ou ingestão com as refeições para tentar diminuir estes sintomas. As causas mais comuns de toxicidade aguda do metotrexate são a insuficiência renal aguda e a administração concomitante de sulfametoxazol-trimetoprim. A associação de ácido fólico (5-10 mg/semana) pode minimizar os efeitos adversos. É contra-indicado 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.

- Ciclosporina: monitorizar pressão arterial sistêmica e função renal (creatinina) antes do início do tratamento e repetidas 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, deve ser realizada redução de 25% a 50% da dose de ciclosporina; persistindo hipertensão após esta redução o tratamento deve ser descontinuado. Também perfil lipídico e eletrólitos séricos devem ser avaliados

periodicamente. Está contra-indicada em pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade. Seu perfil de toxicidade restringe sua utilização.

- Ciclofosfamida: solicitar hemograma, plaquetas, e exame comum de urina com microscopia 14 dias após a cada infusão até a estabilização da dose. 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 esta última, se recomenda hidratação vigorosa, e se sugere a administração de MESNA IV ou VO (1mg para cada mg de ciclofosfamida) dividida em 3 tomadas: 30 minutos antes da infusão, 30 minutos após a infusão e 4 horas após o término da infusão.

-Imunoglobulina intravenosa: pacientes devem ser monitorados quanto à reações infusionais. Dentre outros eventos descritos, citam-se meningite asséptica, insuficiência renal, hiperproteinemia, edema pulmonar e eventos trombóticos.

-Hidroxicloroquina: deve ser realizado exame oftalmológico no início do tratamento e a cada 6-12 meses. Hemograma periódico é recomendado. Dosagem de enzimas musculares (CPK e aldolase) está indicada nos casos com suspeita de miopatia.

9. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexiste uma duração de tratamento pré-determinada. O seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica e as alterações detectadas à monitorização da toxicidade dos medicamentos.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se que sejam atendidos em serviços especializados em reumatologia ou clínica médica.

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses do medicamento prescrito e dispensado, da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bohan, A. and J.B. Peter, Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med, 1975. 292(7): p. 344-7.

2. Oddis, C.V., et al., International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. Arthritis Rheum, 2005. 52(9): p. 2607-15.

3. Brenol, C.V. and R.M. Xavier, Semiologia do Sistema Locomotor, in Exame Clínico - Consulta Rápida, E. Barros, et al., Editors. 2004, ArtMed: Porto Alegre. p. 510.

4. Firestein, G.S. and W.N. Kelley, in Kelley's textbook of rheumatology. 2009, Saunders/Elsevier: Philadelphia, PA. p. 2 v. (various pagings).

5. Miller, M.L. and S.A. Rudnicki, Initial Treatment of dermatomyositis and polymyositis in adults, in UpToDate, D.S. Basow, Editor. 2009, UpToDate: Waltham, MA.

6. Danko, K., et al., Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)*, 2004. 83(1): p. 35-42.
7. Marie, I., et al., Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol*, 2001. 28(10): p. 2230-7.
8. Bohan, A. and J.B. Peter, Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*, 1975. 292(8): p. 403-7.
9. Reichlin, M. and F.C. Arnett, Jr., Multiplicity of antibodies in myositis sera. *Arthritis Rheum*, 1984. 27(10): p. 1150-6.
10. Gunawardena, H., Z.E. Betteridge, and N.J. McHugh, Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. 48(6): p. 607-12.
11. Buchbinder, R., et al., Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*, 2001. 134(12): p. 1087-95.
12. Choy, E.H., et al., WITHDRAWN: Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD003643.
13. Hengstman, G.J., F.H. van den Hoogen, and B.G. van Engelen, Treatment of the inflammatory myopathies: update and practical recommendations. *Expert Opin Pharmacother*, 2009. 10(7): p. 1183-90.
14. Joffe, M.M., 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): p. 379-87.
15. Bunch, T.W., et al., Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med*, 1980. 92(3): p. 365-9.
16. Bunch, T.W., Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum*, 1981. 24(1): p. 45-8.
17. Vencovsky, J., et al., Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*, 2000. 29(2): p. 95-102.
18. Villalba, L., et al., Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum*, 1998. 41(3): p. 392-9.
19. Dalakas, M.C., et al., A controlled trial of h-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*, 1993. 329(27): p. 1993-2000.
20. Cherin, P., 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): p. 467-74.
21. Saito, E., et al., Efficacy of h-dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol*, 2008. 18(1): p. 34-44.
22. Yamasaki, Y., et al., Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. 46(1): p. 124-30.

23.Woo, T.Y., et al., Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. J Am Acad Dermatol, 1984. 10(4): p. 592-600.

24.Ang, G.C. and V.P. Werth, Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. Arch Dermatol, 2005. 141(7): p. 855-9.

25.Alexanderson, H., et al., Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. Arthritis Rheum, 2007. 57(5): p. 768-77.

26.Alexanderson, H., et al., The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. Scand J Rheumatol, 2000. 29(5): p. 295-301.

27.Escalante, A., L. Miller, and T.D. Beardmore, Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. J Rheumatol, 1993. 20(8): p. 1340-4.

ANEXO(*)

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, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do (s) medicamento (s) azatioprina, metotrexato, hidroxicloroquina, ciclosporina e imunoglobulina humana, indicados para o tratamento da dermatomiosite e polimiosite.

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 (s) medicamento (s) que passo a receber pode (m) trazer as seguintes melhorias:

- melhora da força muscular;
- prevenção do desenvolvimento de complicações extra-musculares;
- na dermatomiosite, controle das manifestações da pele.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- 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 pelo risco de má formação do feto;
- há riscos para a azatioprina durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior que os riscos e isso deve ser discutido com seu médico.
- os efeitos adversos mais comumente relatados para os medicamentos são:

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

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

- para hidroxicloroquina: diminuição das células brancas do sangue, dores de cabeça, náuseas, 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 ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídeos, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada a temperatura e aumento das mamas;

- para imunoglobulina humana: dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção e incluem dor, coceira e vermelhidão. Problemas renais que incluem aumento de creatinina e uréia 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 ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser assistido, 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.

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos: () 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:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal. Nota: A administração endovenosa de metilprednisolona e de ciclofosfamida é compatível, respectivamente, com os procedimentos 0303020016 -PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO) e 0303020024 - PULSOTERAPIA II (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

(*) Republicado por ter saído, no DOU nº 77, de 26-4-2010, Seção 1, pág. 56, com incorreção no original.