

Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha

Portaria SAS/MS nº 227, de 10 de maio de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados do Medline/Pubmed, Embase e 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 e restrita a estudos em humanos. A busca resultou em 149 artigos, não tendo sido encontrado ensaio clínico randomizado. Os artigos identificados como relatos de casos foram excluídos. A maioria das recomendações deste protocolo deriva de estudos observacionais e recomendações de especialistas. Na base de dados Embase, foi repetida a busca acima e não foram encontrados estudos relevantes que não resultassem da busca efetuada no Medline/Pubmed. Na biblioteca Cochrane, não foram localizadas revisões sistemáticas relacionadas ao tema.

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

2 INTRODUÇÃO

Aplasia pura adquirida crônica da série vermelha (APASV) é uma síndrome clínica rara, caracterizada por anemia grave, hipoproliferativa (com reticulocitopenia importante) e marcada diminuição ou até inexistência de eritroblastos na medula óssea, com presença normal de precursores das outras séries celulares¹⁻³. APASV pode ocorrer como doença primária (também chamada de idiopática) ou secundária a diversas outras doenças. Dentre as causas secundárias destacam-se doenças autoimunes, neoplasias, linfoproliferações, infecções virais após transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico ABO incompatível e uso de medicamentos^{1,2} (Tabela 1).

APASV pode se manifestar de maneira aguda e autolimitada, frequentemente observada em crianças, e de maneira crônica, mais comum em adultos². Estudos observacionais apontam uma sobrevida média superior a 10 anos para os casos de APASV idiopática, podendo ser significativamente menor em pacientes com doença secundária, conforme a patologia de base^{1,3}. 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 implicado no desenvolvimento da aplasia, com destruição dos precursores eritroides ainda na medula óssea^{1,2}.

Consultores: Carolina da Fonte Pithan, Marcelo Capra, Rafael Selbach Scheffel, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

Tabela 1 - Causas Secundárias de Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha^{1,2}

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

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 decorrem da anemia ou da doença de base causadora, quando presente. Como a anemia tem início insidioso, é comum que os pacientes tenham sintomatologia leve ou ausente por ocasião do diagnóstico.

Para investigação das causas secundárias de APASV deve-se pesquisar, à anamnese, o uso de medicamentos, exposição a fármacos e infecções. Ao exame físico, devem ser investigados sinais clínicos indicativos de alguma doença de base.

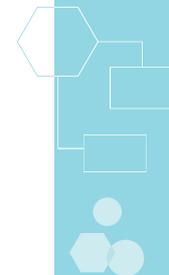
4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial baseia-se na presença de todos os achados abaixo¹⁻³:

- anemia normocítica e normocrômica, com série vermelha com morfologia normal na periferia;
 - reticulocitopenia importante (reticulócitos < 10.000/ml);
 - contagens normais de plaquetas e leucócitos;
 - medula óssea com megacariopoese, linfopoese e mielopoese normais com ausência ou redução significativa de precursores eritroides.
- Para a investigação e exclusão de causas secundárias de 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 e anti-HCV;
 - biópsia e aspirado de medula óssea;
 - anticorpo antinuclear.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico de APASV idiopática que não entrem em remissão em 1 mês e os com APASV secundária que não tenham respondido ao tratamento da doença de base ou após suspensão, por 1 mês, do medicamento responsável pela anemia.



6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos propostos.

7 CASOS ESPECIAIS

7.1 PACIENTES COM TIMOMA – IMUNOSUPRESSORES

Em pacientes com diagnóstico de timoma, a incidência de desenvolvimento de APASV é de 5%. Atualmente, recomenda-se a realização de timectomia nestes casos, com taxas de resposta referidas na literatura de 25%-30%³. Alguns trabalhos mais recentes mostraram que somente 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 contendo ciclosporina seria maior e mais sustentada⁴. Apesar da limitação dos estudos, recomenda-se o uso de medicamentos imunossupressores nestes casos.

7.2 PACIENTES COM INFECÇÃO POR PARVOVÍRUS B19

Alguns estudos com pacientes portadores de infecção crônica pelo parvovírus B19 estabelecida (presença de um pequeno número de proeritroblastos vacuolados gigantes à biópsia de medula; presença de anticorpos anti-B19 IgM no soro ou detecção do DNA viral no soro por técnicas de biologia molecular) sugerem a utilização de imunoglobulina intravenosa nos casos de anemia importante e infecção crônica em pacientes imunossuprimidos, aparentemente com boas taxas de remissão, porém com muitas recidivas⁶⁻⁸. Os estudos são todos observacionais (séries de casos e relatos de caso). Pela gravidade desta condição clínica, sugere-se o uso deste medicamento, apesar da frágil evidência encontrada na literatura.

7.3 PACIENTES COM APASV SECUNDÁRIA AO USO DE ALFAEPOETINA HUMANA

Os pacientes que desenvolvem APASV secundária ao uso de alfaeopetina humana devem ter seu atendimento inicial centrado na suspensão do medicamento. Como o mecanismo de desenvolvimento desta complicação é a formação de anticorpos, está indicado o uso de imunossupressores neste cenário clínico. Recentemente, um peptídeo agonista do receptor da eritropoetina foi utilizado em 14 pacientes com insuficiência renal crônica e APASV, com diminuição da necessidade de transfusões e melhora dos níveis de hemoglobina⁹. Por não haver estudos com maior número de pacientes e com delineamentos mais rigorosos, este medicamento precisa ter sua utilidade comprovada, não podendo ainda ser recomendado na prática médica.

8 TRATAMENTO

O tratamento de APASV varia conforme a etiologia estabelecida da doença. 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 específico³.

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. Uma abordagem sugerida é o uso inicial de prednisona, seguido de adição de ciclofosfamida. Nos pacientes resistentes a estes dois medicamentos, pode ser utilizada ciclosporina^{1,3}.

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



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

Prednisona

Prednisona foi o primeiro medicamento a ser utilizado para o tratamento de APASV e permanece como primeira escolha¹⁻³. Em uma série avaliada por Clark e cols.¹⁰, em 1984, 10 dos 27 (37%) pacientes responderam ao tratamento, com um período médio de resposta de 2,5 semanas. Outro estudo retrospectivo com 25 pacientes mostrou taxas semelhantes de resposta com estes medicamentos (36%); 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%¹¹.

Apesar da boa resposta, uma das limitações ao uso desta classe de medicamentos é a alta taxa de recidiva: até 80% quando a dose é diminuída nos 2 primeiros anos de tratamento^{3,10}. Uma outra limitação é o grande índice de morbidade decorrente do uso crônico, como miopatia, infecções, hiperglicemia e osteoporose³. No mesmo estudo de Clark e cols.¹⁰, os pacientes com recidiva que voltaram a receber corticosteroides apresentaram novamente boa taxa de resposta (10/13, 77%). É recomendado que o fármaco iniciado seja retirado gradualmente, em uma tentativa de diminuir a incidência de recidiva até que seja atingida a dose mínima necessária para manter o paciente em remissão.

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida é um agente alquilante que pode ser utilizado no tratamento de APASV isoladamente ou em associação a corticosteroides nos casos em que a resposta a eles não for adequada¹. O uso deste medicamento isoladamente tem taxas de resposta descritas na literatura entre 7%-20%, enquanto combinado com corticosteroides pode atingir 40%-60%, sendo esta a forma recomendada atualmente². O tempo médio para resposta é de 11-12 semanas. Atingida a resposta adequada, o tratamento com corticosteroides deve ser diminuído e o tratamento com ciclofosfamida deve ser reduzido até sua suspensão após a normalização do hematócrito³.

A remissão obtida com esquemas contendo ciclofosfamida parece ser maior quando comparada com esquemas que utilizam somente corticosteroides ou mesmo ciclosporina³. 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 destes efeitos adversos graves, não é recomendado o uso de ciclofosfamida por mais de 6 meses.

Ciclosporina

Estudos que avaliaram a utilização de ciclosporina no tratamento de APASV mostraram taxas de resposta entre 65%-87%³. Em um estudo com 150 pacientes, dos quais 38 receberam ciclosporina, a taxa de resposta foi de 82%, sendo de 87% nos com APASV primária e de 73% nos com causas secundárias¹².

Em um estudo retrospectivo proveniente de um registro nacional japonês que incluiu 185 pacientes, tendo 62 deles 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 tratamento¹¹. Em pacientes que necessitam de tratamento de manutenção, parece 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)¹¹. Apesar destas prováveis vantagens do tratamento com ciclosporina, não foi possível comprovar até o momento sua superioridade em relação aos corticosteroides em termos de sobrevida geral³.

Quando utilizada, a ciclosporina deve ser mantida por até 3 meses caso ocorra resposta clínica adequada. Sua retirada deve ser gradual, a exemplo dos corticosteroides, uma vez que a recidiva da doença é comum quando o fármaco é suspenso abruptamente^{3,11}. Cabe ressaltar que a terapia com ciclosporina não é isenta de complicações, e a nefrotoxicidade pode representar uma limitação importante 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: frasco-ampola de 0,5; 1,0; 2,5, 3,0; 5,0 e 6,0 g

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Prednisona: são preconizados 60 mg por dia em doses divididas. O medicamento deve ter sua dose diminuída gradativamente depois de alcançada resposta clínica.
- Ciclofosfamida: a dose inicial deve ser de 2 a 3 mg/kg dia. Outro esquema proposto é iniciar com 50 mg/dia, por via oral, e aumentar 50 mg semanalmente ou a cada 2 semanas, até uma dose máxima de 150 mg por dia, de acordo com a contagem 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, divididos em 2 administrações diárias¹. Alguns estudos demonstraram que doses menores podem ser adequadas e, por isso, preconiza-se que seja utilizada a dosagem sérica dos níveis de ciclosporina como monitorização da dose ideal a ser empregada³.
- Imunoglobulina humana: pela natureza da evidência disponível para este medicamento, diversos esquemas terapêuticos já foram descritos, inexistindo um esquema terapêutico padrão. O esquema pode variar de 400 mg/kg por 5 dias até 1.000 mg/kg por 3 dias.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento varia conforme o medicamento utilizado, idealmente até a remissão da doença. Pacientes com recidivas frequentes podem necessitar de tratamento continuado para manter a remissão. Preconiza-se que o tratamento com ciclofosfamida não ultrapasse 6 meses.

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, triglicerídios e aferida a pressão arterial antes do início do tratamento. Durante o uso de corticosteroides, o paciente deve ser reavaliado clinicamente no mínimo a cada 3 meses e laboratorialmente no mínimo a cada ano. Os glicocorticoides devem ser usados pelo menor tempo possível, desde que haja resposta clínica adequada.

Ciclofosfamida

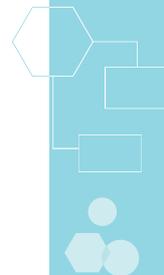
Devem ser realizados hemograma e dosagem de plaquetas semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses. Também deve ser realizado controle da função hepática (ALT, AST, GGT e bilirrubinas), na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e depois trimestralmente.

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) antes do início do tratamento e repetida a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. Se houver desenvolvimento de hipertensão, a dose deve ser reduzida de 25%-50%; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser suspenso.

Imunoglobulina humana

Pacientes em uso deste medicamento podem apresentar reações adversas relacionadas à infusão (febre, náusea, vômito), que deve ser suspensa se houver qualquer um destes sintomas. Requer uso cuidadoso em pacientes com condições que possam levar à perda da função renal (idosos,



doença renal prévia, diabetes melito, sepse) por existirem relatos de casos de indução de insuficiência renal aguda. Outra complicação descrita é anemia hemolítica. Para a monitorização destes efeitos adversos, devem ser realizados exames laboratoriais (nível sérico de creatinina, hemograma) e avaliação clínica de efeitos adversos relacionados à infusão e débito urinário.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexiste uma recomendação formal quanto ao tempo de 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 de tratamento.

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 prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schier SL. Acquired pure red cell aplasia [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 25]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~ZbPxAEkDJzkXZ&selectedTitle=1~150>.
- 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.
- Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol.* 2008;142(4):505-14. Epub 2008 May 28.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, Stead RB, Duliege A, Froissart M, et al. A Peptide-Based Erythropoietin-Receptor Agonist for Pure Red-Cell Aplasia. *N Engl J Med.* 2009;361:1848-55.
- 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.
- 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. Epub 2007 Jul 20.
- Mamiya S, Itoh T, Miura AB. Acquired pure red cell aplasia in Japan. *Eur J Haematol.* 1997;59(4):199-205.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Ciclofosfamida, Ciclosporina e Imunoglobulina Humana

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

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

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

- 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 do uso deste medicamento:

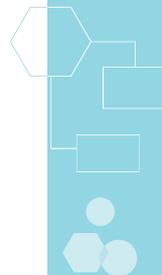
- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina e imunoglobulina humana na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má-formação do feto;
- efeitos adversos da ciclofosfamida – náuseas, vômitos, queda de cabelo, risco aumentado de infecções, anemia, toxicidade para a medula óssea, infecções na bexiga, risco de sangramento (redução do número de plaquetas);
- efeitos adversos 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 triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dor de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
- efeitos adversos da imunoglobulina humana – dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção que incluem dor, coceira e vermelhidão, problemas renais (aumento de creatinina e ureia no sangue, seguido de oligúria e anúria, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica);
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

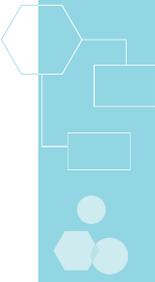
Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- ciclofosfamida
- ciclosporina
- imunoglobulina humana

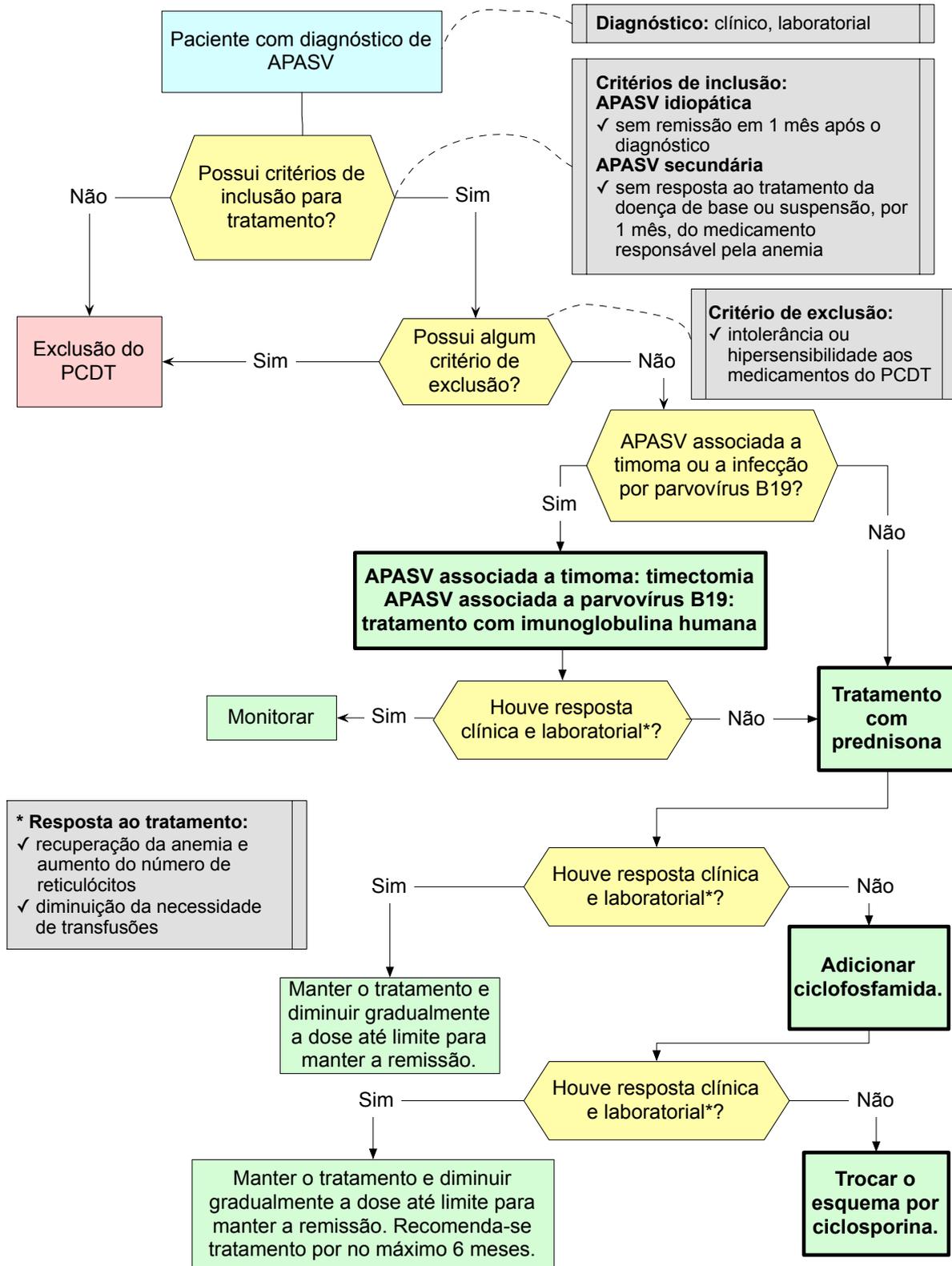


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

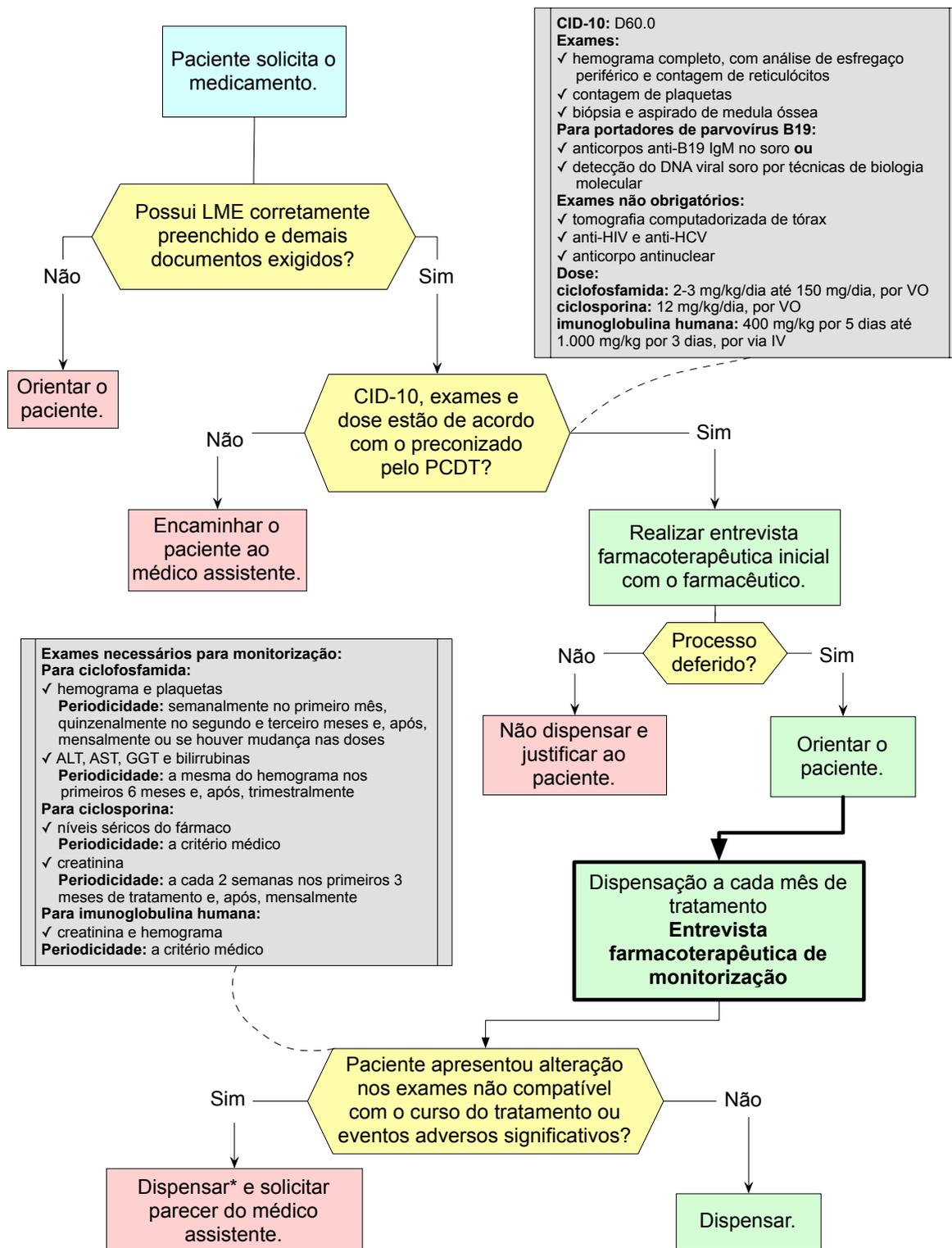
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha (APASV)



Fluxograma de Dispensação de Ciclosporina, Ciclofosfamida e Imunoglobulina Humana Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha (APASV)



* **Observação:** 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 suspenso; **não dispensar.**

Ficha Farmacoterapêutica Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: Masculino Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Quais as causas da aplasia pura adquirida crônica da série vermelha?

- Idiopática _____
 Doença autoimune _____
 Neoplasias _____
 Linfoproliferações _____
 Infecções virais _____
 Uso de medicamentos _____
 Outras causas _____

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

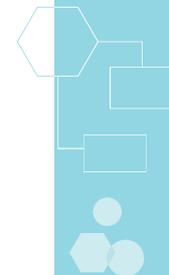
- não
 sim → Quais? _____

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

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

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- não
 sim → Quais? A que medicamentos? _____



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais – Monitorização dos Medicamentos Utilizados*

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista**							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Reticulócitos							
Plaquetas							
ALT							
AST							
GGT							
Bilirrubinas							
Creatinina							
Ciclosporina sérica							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista**						
Data						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Reticulócitos						
Plaquetas						
ALT						
AST						
GGT						
Bilirrubinas						
Creatinina						
Ciclosporina sérica						

* Completar a tabela de acordo com os medicamentos utilizados.

** A periodicidade dos exames varia conforme o medicamento.

Para ciclofosfamida

3.1 Houve alteração significativa dos exames de função hepática?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reavaliada ou o medicamento descontinuado)

Para ciclosporina (monitorizar pressão arterial e creatinina antes do início do tratamento e repetir a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente se encontrar clinicamente estável)

3.2 Desenvolveu hipertensão ao longo do tratamento?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reduzida de 25% a 50%; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser descontinuado)





TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Ciclofosfamida, Ciclosporina e Imunoglobulina Humana

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **APLASIA PURA ADQUIRIDA CRÔNICA DA SÉRIE VERMELHA.**

1 DOENÇA

- Aplasia pura adquirida crônica da série vermelha é uma doença na medula óssea na qual ocorre pouca ou nenhuma produção das células vermelhas do sangue, levando a uma anemia grave. Pode ocorrer por várias causas, dentre as quais doenças autoimunes, neoplasias, infecções virais e uso de medicamentos.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, porém melhora a anemia e os sintomas de cansaço, fraqueza, tonturas, entre outros, diminuindo a necessidade de transfusões de sangue.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve o medicamento na embalagem original.
- A imunoglobulina humana deve ser guardada na geladeira, mas não deve ser congelada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos, drágeas ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome o número exato de cápsulas prescrito pelo médico e procure tomá-las sempre no horário estabelecido no início do tratamento.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- A imunoglobulina humana deve ser aplicada em ambiente hospitalar.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

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

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames:

para ciclofosfamida – hemograma e plaquetas semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no

segundo e terceiro meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses; ALT, AST, GGT e bilirrubinas no mesmo intervalo do hemograma nos primeiros 6 meses e, após, trimestralmente
para ciclosporina – níveis séricos do fármaco com intervalo a critério médico, creatinina a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente
para imunoglobulina humana – creatinina e hemograma com intervalos a critério médico

8 EM CASO DE DÚVIDA

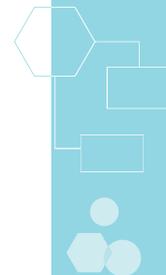
- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

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

PARA IMUNOGLOBINA HUMANA:

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.



GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Médico
Ministério da Saúde

Guilherme Geib

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

José Miguel Dora

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Liliana Rodrigues do Amaral

Enfermeira
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Luana Regina Mendonça de Araújo

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Mariama Gaspar Falcão

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Mauro Medeiros Borges

Médico
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Rafael Selbach Scheffel

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Rodrigo Machado Mundim

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Vanessa Bruni Vilela Bitencourt

Farmacêutica Bioquímica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde