

Distonias Focais e Espasmo Hemifacial

Portaria SAS/MS nº 376, de 10 de novembro de 2009.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para o tratamento das distonias com toxina botulínica (TB), foi realizada pesquisa na literatura médica com relação a dados de eficácia e segurança das diferentes apresentações da TB disponíveis no país.

A revisão da literatura obedeceu a uma estratégia de busca no Medline/PubMed até 01/10/2009. As palavras-chave utilizadas foram “*dystonia, torticollis, cervical dystonia, blepharospasm, hemifacial spasm, writer’s cramp, Meige syndrome, essential tremor, laryngeal dystonia, spasmodic dysphonia, orofacial dystonia*” associadas à expressão “*botulinum toxin*”. Não foi determinado limite para o tempo abrangido pela busca, porém foi estabelecido um filtro para ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas/metanálises.

Dos 90 artigos identificados, foram excluídos os estudos metodologicamente inadequados ou com tamanho amostral muito reduzido, sendo selecionados 5 revisões sistemáticas/metanálises e 18 ensaios clínicos.

2 INTRODUÇÃO

Distonia é uma disfunção neurológica caracterizada pela contração involuntária e sustentada de um músculo isolado ou de um grupo muscular¹, podendo ser primária (idiopática) ou secundária a outras doenças. As distonias podem causar movimentos e posturas anormais, que podem ser incapacitantes e, frequentemente, dolorosos¹. Entretanto, nem toda contração muscular involuntária constitui uma distonia. Câibras, tremor, espasticidade e outros movimentos involuntários, como coreia, não são considerados distonias.

A incidência das formas focais é estimada em 2 novos casos por milhão de habitantes por ano, resultando em uma prevalência de 29,5 casos por 100.000 habitantes^{1,2}. Estas taxas são maiores do que as de outras doenças neurológicas bem conhecidas, tais como doença do neurônio motor, miastenia *gravis* ou doença de Huntington.

As distonias, grupo heterogêneo de desordens, podem ser assim classificadas:

- pela idade de início (precoces e tardias);
- pela etiologia (primárias ou secundárias);
- pela distribuição corporal do comprometimento.

De acordo com a distribuição corporal, as distonias podem ser classificadas em^{1,2}:

- focais, envolvendo músculos de uma região limitada do corpo (por exemplo, a face);
- segmentares, envolvendo grupos musculares contíguos (por exemplo, membro superior e ombro);
- hemidistônicas, afetando os membros do mesmo lado do corpo;
- multifocais, envolvendo segmentos corporais não contíguos;
- generalizadas, envolvendo uma perna e o tronco ou ambas as pernas e qualquer outro segmento do corpo.

O tratamento das distonias é essencialmente sintomático e se baseia no alívio das contrações musculares, revertendo os movimentos e as posturas anormais e a dor associada e prevenindo contraturas e deformidades. A toxina botulínica tipo A (TBA) representa uma opção terapêutica reconhecida, sendo considerada o tratamento de escolha para a maioria das distonias focais e segmentares.

Consultores: Mariana Peixoto Socal, Carlos Roberto de Mello Rieder, Thaís Lampert Monte, 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.

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

- G24.0 Distonia induzida por drogas
- G24.1 Distonia familiar idiopática
- G24.2 Distonia não familiar idiopática
- G24.3 Torcicolo espasmódico
- G24.4 Distonia orofacial idiopática
- G24.5 Blefaroespasma
- G24.8 Outras distonias
- G51.8 Espasmo hemifacial

4 DIAGNÓSTICO

As distonias focais têm diagnóstico sindrômico, baseado, portanto, nos achados clínicos, não havendo exames laboratoriais ou de imagem específicos. Podem ser manifestações de outras doenças neurológicas, sendo a identificação de possíveis causas secundárias uma rotina na assistência aos pacientes. As características clínicas que constituem os critérios diagnósticos para as distonias focais passíveis de tratamento com TB estão descritas abaixo.

4.1 DISTONIAS CRANIOFACIAIS E ESPASMO HEMIFACIAL

Blefaroespasma

Blefaroespasma é a contração espasmódica involuntária e bilateral do músculo orbicular dos olhos que causa fechamento ocular forçado, intermitente ou sustentado. Contrações da musculatura frontal e músculos médios e inferiores da face podem ocorrer concomitantemente na chamada síndrome de Meige³. Os primeiros sintomas costumam ser sensação de irritação ocular ou hipersensibilidade à luz, ocasionando aumento da frequência do piscamento, cuja intensidade aumenta gradualmente até tornar-se uma contratura espasmódica, dificultando a abertura ocular. Em alguns casos, pode haver grande prejuízo de visão (cegueira funcional) devido aos espasmos, sendo necessária ajuda para a realização das atividades habituais^{4,5}.

Espasmo hemifacial

Espasmo hemifacial é um dos mais comuns distúrbios do movimento craniofacial e consiste em movimentos involuntários tônicos ou clônicos, irregulares, dos músculos de um só lado da face (orbicular dos olhos, frontal, risório, zigomático maior), além do platisma. O espasmo hemifacial caracteriza-se por espasmos musculares frequentemente associados à compressão do nervo facial por estruturas vasculares na saída do tronco cerebral⁶.

Distonia oromandibular

Distonia oromandibular caracteriza-se por contrações espasmódicas da musculatura mastigatória (temporal e masseter), facial inferior (orbicular da boca, complexo submentoniano, pterigóideos lateral e medial), lingual, labial e, esporadicamente, cervical (platisma). Os espasmos causam dificuldade para abrir ou fechar a boca devido ao desvio lateral da mandíbula, trismo ou bruxismo e desvio lateral ou superior ou protrusão da língua^{2,7}. Desta forma, dificultam a mastigação, a deglutição e a articulação das palavras e causam limitação funcional e embaraço social para muitos pacientes⁸.

4.2 DISTONIA LARÍNGEA OU DISFONIA ESPASMÓDICA

Distonia laríngea é uma forma de distonia focal que compromete os músculos da prega vocal, da laringe e da faringe envolvidos no processo de vocalização, podendo estar associada à distonia de outros músculos faciais. Existem duas formas de distonia laríngea: adutora e abduutora.

Na distonia adutora, ocorre adução exagerada e irregular da prega vocal, que determina um padrão de voz cansado, com timbre metálico, áspero, tensoestrangulado, do tipo sufocado, com início e término abruptos (voz entrecortada), devido a quebras curtas na fonação. A fala tem redução da maciez e se torna menos compreensível, embora o canto seja usualmente menos afetado do que a fala propriamente dita, exceto nos casos severos.

Na distonia abduutora (forma menos frequente), ocorre contração sustentada dos músculos cricoaritenóideos posteriores, com abdução exagerada da prega vocal. A voz fica reduzida em volume, assoprada ou sussurrada, resultando em segmentos afônicos e dificultando a compreensão^{9,10}.

4.3 DISTONIA CERVICAL OU TORCICOLO ESPASMÓDICO

Distonia cervical é o tipo mais comum de distonia focal. Caracteriza-se por contração involuntária de músculos da região cervical, de forma assimétrica, ocasionando alterações da postura cefálica, tais como desvio lateral, para frente, para trás, rotação ou ainda uma combinação destes movimentos. Além disso, é comum a variação na intensidade dos espasmos, que costumam piorar durante períodos de estresse e de cansaço e melhorar com o repouso ou quando em decúbito dorsal. Dor é uma manifestação comum das distonias cervicais, estando presente em cerca de dois terços dos pacientes^{2,11,12}.

A distonia cervical classifica-se em:

- tipo I - cabeça rotada para um lado com elevação do ombro ipsilateral;
- tipo II - cabeça rotada para um lado;
- tipo III - cabeça inclinada para um lado com elevação do ombro ipsilateral;
- tipo IV - cabeça inclinada para trás.

4.4 DISTONIA DE MEMBRO

Neste tipo de distonia focal, também conhecido como cãibra do escrivão, ocupacional ou de tarefa, ocorre uma excessiva contração simultânea de músculos antagonistas do antebraço apenas durante um ato específico, em geral o de escrever. Normalmente, costuma permanecer restrita ao membro que está sendo utilizado, afetando mais frequentemente o grupo de músculos flexores do antebraço¹³, mas o compartimento extensor também pode estar envolvido. Evolução do quadro pode ocorrer, com as contrações musculares sendo desencadeadas pela realização de outros movimentos ou surgindo mesmo durante o repouso. É possível que este distúrbio seja consequência da atividade repetitiva do membro em indivíduos geneticamente predispostos¹⁴.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem uma das formas abaixo, de acordo com os critérios diagnósticos:

- blefaroespasmo;
- distonia laríngea;
- espasmo hemifacial;
- distonia cervical;
- distonia oromandibular;
- cãibra do escrivão.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- gravidez ou amamentação;
- hipersensibilidade à TB ou a um de seus componentes;
- doença neuromuscular associada (por exemplo, doenças do neurônio motor, miastenia *gravis*);
- uso concomitante de potencializadores do bloqueio neuromuscular (por exemplo, aminoglicosídeos);
- presença provável de anticorpos contra a TB, definida por perda de resposta terapêutica, após um determinado número de aplicações, em paciente com melhora inicial;
- perda definitiva de amplitude articular por anquilose ou retração tendínea.



7 TRATAMENTO

7.1 FÁRMACO

TB é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio da liberação de acetilcolina, o principal neurotransmissor da placa motora. Provoca interrupção da transmissão neuronal com consequente bloqueio neuromuscular e, por este motivo, é usada em condições que se caracterizam por atividade muscular exagerada, como é o caso das distonias. Após injeção local, a TBA difunde-se pelos músculos e outros tecidos. Seu efeito concentra-se próximo ao ponto de aplicação e diminui com o aumento da distância com relação a esse ponto. Difusão para músculos vizinhos é possível, especialmente quando volumes elevados são utilizados, podendo ocasionar eventos adversos¹⁵.

O uso clínico da TBA teve início na década de 1980 e, desde então, vários estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados e controlados e metanálises, têm demonstrado sua eficácia e segurança no tratamento das distonias focais. Este protocolo inclui apresentações comerciais da TBA que, individualmente, tiveram sua eficácia clínica demonstrada no tratamento das distonias focais.

Estão registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), atualmente, três apresentações de TBA, comercializadas por três diferentes laboratórios. Neste protocolo, estas apresentações serão denominadas: TBA-1, TBA-2 e TBA-3.

As apresentações comerciais de TBA têm formas de armazenamento, diluição e doses de administração diferentes. São produtos biológicos com o mesmo mecanismo de ação, mas diferem em seu comportamento farmacocinético. O médico deverá conhecer suas similaridades e diferenças, pois não há uma razão fixa de equipotência entre elas. Não existem unidades-padrão internacionais, e as unidades de uma preparação não são intercambiáveis com as de outra, ou seja, as unidades de uma formulação de toxina são exclusivas para aquele produto.

As doses e os pontos de aplicação são semelhantes entre as formulações de TBA-1 e TBA-3^{16,17}, diferentemente do que ocorre com TBA-2¹⁸. Até o momento, apesar da dificuldade em estabelecer um consenso sobre a proporção mais adequada, a literatura internacional aceita uma proporção de 1:3 ou 1:4 entre a TBA-1 e a TBA-2¹⁹⁻²².

Um ensaio clínico randomizado e cruzado, realizado no Brasil, avaliando a eficácia e a tolerabilidade da TBA-3 em comparação com as da TBA-1 no tratamento do blefaroespasma e do espasmo hemifacial, demonstrou terem ambas eficácia e segurança equivalentes: quando administradas em doses e pontos de aplicação idênticos, apresentaram os mesmos resultados quanto à melhora subjetiva global, ao tempo para início de resposta, à duração da eficácia e à incidência e gravidade dos efeitos adversos¹⁷.

As características das apresentações de TBA estão reproduzidas na Tabela 1.

Tabela 1 - Apresentações da TBA

	TBA-1	TBA-2	TBA-3
Forma farmacêutica	Pó seco a vácuo	Pó liofilizado injetável	Pó liofilizado injetável
Número de unidades/frasco	100 U	500 U	100 U
Composição	0,5 mg de albumina humana e 0,9 mg de NaCl	0,125 mg de albumina humana e 2,5 mg de lactose	5 mg de gelatina, 25 mg de dextrano e 25 mg de sacarose
Armazenagem pré-reconstituição	≤ 5 °C em freezer ou 2 - 8 °C em geladeira	2 - 8 °C	2 - 8 °C
Armazenagem pós-reconstituição	2 - 8 °C	2 - 8 °C	2 - 8 °C
Tempo de validade pós-reconstituição	24 horas	8 horas	4 horas

7.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Em relação às técnicas de aplicação da TBA, são feitas as seguintes recomendações:

- a aplicação deve ser realizada por médico capacitado;
- utilizar sempre solução salina sem conservantes (soro fisiológico a 0,9%) para a reconstituição;
- evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo do frasco durante a reconstituição e a aspiração do

- medicamento para a seringa de injeção;
- indicar e modificar as injeções (doses e pontos de aplicação) de acordo com o resultado terapêutico obtido após cada aplicação;
- aplicar as injeções em múltiplos pontos em cada músculo (pelo menos 2 pontos, podendo ser mais nos músculos grandes);
- em adultos, recomenda-se uma dose máxima por aplicação de: TBA-1 = 360 U, TBA-2 = 1.000 U e TBA-3 = 360 U, independentemente do número de músculos envolvidos e do número de pontos de aplicação nos quais será dividida;
- em crianças, recomenda-se uma dose máxima, por sessão de aplicação, de 6 U/kg ou no máximo 360 U de TBA-1 ou TBA-3. A TBA-2 não foi registrada para tratamento das distonias em crianças;
- administrar a TBA em todos os músculos desejados na mesma sessão de aplicação;
- respeitar um intervalo mínimo de 3 meses entre as aplicações de TBA (para diminuir o risco de formação de anticorpos contra a toxina), mesmo que sejam em músculos diferentes;
- considerar o uso de eletromiografia (EMG) para as aplicações de TBA. Segundo a literatura²³, as taxas de melhora são semelhantes entre as aplicações guiadas ou não por EMG, concluindo que seu uso não é necessário na maioria dos pacientes. Mesmo assim, para casos especiais, quando determinados músculos não podem ser adequadamente palpados ou quando o paciente é refratário à abordagem convencional, pode-se utilizar EMG ou eletroestimulação para otimizar a administração da toxina, a critério do Centro de Referência.

7.3 TRATAMENTO DOS TIPOS ESPECÍFICOS DE DISTONIA

Blefaroespasmó

Existem vários estudos avaliando a eficácia da TB no tratamento do blefaroespasmó. Uma revisão que analisou 55 estudos, com mais de 2.500 pacientes no total²⁴, concluiu ser a TBA altamente efetiva no tratamento desta condição, com uma taxa de sucesso de aproximadamente 90% e duração média de efeito entre 2-3,5 meses. Posteriormente, uma metanálise da literatura gerou uma recomendação com nível de evidência B (dois estudos classe II) para o tratamento do blefaroespasmó com TB^{19,25}.

Usualmente administra-se a TBA em 3-5 pontos do músculo *orbicularis oculi*, bilateralmente²⁶. Deve-se evitar a porção central da pálpebra superior, para que não ocorra a indesejada difusão para o músculo elevador da pálpebra, com risco de ptose palpebral. Injeções centrais na pálpebra inferior também devem ser evitadas, sendo que quanto mais próximo da borda palpebral for injetada a toxina, maior o risco de efeitos adversos oculares²⁰. As doses recomendadas para aplicação no músculo *orbicularis oculi* encontram-se reproduzidas na Tabela 2¹⁵.

Tabela 2 - Doses Recomendadas de TBA para Blefaroespasmó

	TBA-1 e TBA-3 (U)	TBA-2 (U)
Dose por ponto	2,5 - 5	20
Dose total por olho	10 - 30	40 - 140

Se a resposta clínica inicial for inadequada, as doses podem ser aumentadas em cerca de 2 a 4 vezes. Doses acima de 5 U de TBA-1 ou de TBA-3 por sítio não trazem benefício adicional e não deveriam ser utilizadas^{27,28}. Em pacientes com contração concomitante da região da sobrancelha ou dos demais músculos faciais (síndrome de Meige), injeções em pontos adicionais podem ser aplicadas nos músculos corrugador, frontal, zigomático, risório ou platisma^{29,30}, em doses semelhantes.

Espasmo hemifacial

Poucos ensaios clínicos randomizados e controlados avaliaram o uso de TBA para este tratamento. No entanto, há evidências de que o tratamento com TBA melhora cerca de 88% dos casos²⁴.



Espasmo hemifacial é uma das condições clínicas mais frequentes em ambulatório de distúrbios do movimento, ocasionando desconforto e perda funcional da visão decorrente da contração da musculatura orbicular dos olhos. De acordo com o *Assessment Subcommittee* da Academia Americana de Neurologia, há uma recomendação de grau C para o tratamento do espasmo hemifacial com TB (1 estudo classe II e 1 estudo classe III)²⁵.

As injeções podem ser administradas tanto por via subcutânea quanto intramuscular. A literatura não é conclusiva em relação aos locais de aplicação e às doses-padrão empregadas, mas, usualmente, doses similares às utilizadas no blefaroespasmo são aplicadas no músculo *orbicularis oculi*²⁹ e doses adicionais de 2,5-5 U são administradas nos demais músculos faciais, em geral no nível do malar e da musculatura zigomática³¹. A resposta clínica começa a ser observada cerca de 2 a 4 dias após as injeções e atinge um pico de ação ao fim da primeira semana³², e o efeito persiste por aproximadamente 16 semanas^{30,32,33}. A dose total utilizada é 17,5-50 U de TBA-1 ou TBA-3 ou 50-200 U de TBA-2.

Distonia oromandibular

O tratamento desta condição com TBA requer um detalhado conhecimento da anatomia local. Nos casos em que há abertura da boca, os principais músculos envolvidos são os do complexo submentoniano e pterigóideo lateral. Quando o espasmo é de fechamento da boca, os principais músculos são o masseter, o pterigóideo medial (ou interno) e o temporal.

O tratamento com TBA, em estudos não controlados, promoveu melhora em até dois terços dos pacientes³⁴. As doses recomendadas para este tratamento estão reproduzidas na Tabela 3^{27,34}.

Tabela 3 - Doses Recomendadas de TBA para Distonia Oromandibular

Músculos	TBA-1 ou TBA-3 (U)	TBA-2 (U)
Complexo submentoniano	12,5 - 50	40 - 200
Masseter	25 - 75	75 - 300

Distonia laríngea ou disfonia espasmódica

Antes que um paciente seja considerado candidato a injeções com TBA, o diagnóstico de distonia laríngea deve ser confirmado por avaliação neurológica e otorrinolaringológica. Os achados clínicos devem ser documentados por videolaringoscopia e a administração da TBA deve ser executada pelo ou com acompanhamento do otorrinolaringologista.

Na disfonia espasmódica adutora (forma mais comum), o músculo tireoaritróideo deve ser localizado e injeções percutâneas de TBA devem ser realizadas através da membrana cricotireoidea, com uma dosagem recomendada de TBA-1 entre 4 e 10 U, de acordo com a severidade da distonia³⁵.

Os benefícios do tratamento com TBA verificados envolvem melhora significativa da severidade dos sintomas sob diversos aspectos, conforme demonstrado por vários estudos, incluindo metanálises^{36,37} e estudos de coorte³⁸. A melhora nos parâmetros fisiológicos, acústicos e autoperceptuais foi estatisticamente significativa, variando a porcentagem em cada medida entre 74%-91%, embora nenhuma diferença tenha sido encontrada entre injeções uni ou bilaterais. A melhora da voz observada inicia após 24-72 horas da aplicação e dura cerca de 4 meses³⁹. O tratamento da distonia laríngea com TB possui recomendação de grau B (1 estudo classe I)²⁵.

Distonia cervical

O tratamento da distonia cervical com TBA possui recomendação de grau A (7 estudos classe I)²⁵. O medicamento propicia melhora significativa da posição anormal da cabeça e da dor, quando comparado com placebo^{40,41}. Cerca de 80% dos pacientes apresentam melhora do desvio postural e 76%-93% têm melhora da dor. A melhora clínica tende a ser observada em torno de 7 dias após a aplicação, porém, em alguns casos, pode levar até 4-8 semanas para aparecer⁴². O pico de resposta ocorre em 4 a 6 semanas e a duração de efeito é de cerca de 3 meses^{43,44}. A correta seleção dos músculos envolvidos, de acordo com o tipo de distonia cervical, é o fator mais importante para a adequada resposta ao tratamento. As doses e os músculos estão sumarizados na Tabela 4¹⁵.

Tabela 4 - Doses Recomendadas de TBA para Distonia Cervical

Tipos	Músculos	Pontos de aplicação	TBA-1 ou TBA-3 (U)	TBA-2 (U)
Tipo I - cabeça rotada para um lado com elevação do ombro ipsilateral	Esternocleidomastóideo	mínimo 2	50 - 100	150 - 400
	Elevador da escápula	1 - 2	50	200
	Escaleno mínimo	2	25 - 50	75 - 200
	Esplênio	1 - 3	25 - 75	75 - 300
	Trapézio	1 - 8	25 - 100	75 - 400
Tipo II - cabeça rotada para um lado	Esternocleidomastóideo	mínimo 2 se dose > 25	25 - 100	75 - 400
Tipo III - cabeça inclinada para um lado com elevação do ombro ipsilateral	Esternocleidomastóideo	mínimo 2	25 - 100	75 - 400
	Elevador da escápula	mínimo 2	25 - 100	75 - 400
	Escaleno	mínimo 2	25 - 75	75 - 300
	Trapézio	1 - 8	25 - 100	75 - 400
Tipo IV - cabeça inclinada para trás	Esplênio bilateral	2 - 8	50 - 200	150 - 800
	Trapézio	1 - 8	25 - 100	75 - 400

Cãibra do escritor

Três ensaios clínicos demonstraram melhora significativa da postura ou da dor associada em pelo menos uma das aplicações⁴⁵⁻⁴⁷, determinando uma recomendação de grau B para o uso da TBA no tratamento desta condição (1 estudo classe I e 3 estudos classe III)²⁵. A resposta clínica inicia, aproximadamente, 1 semana após a injeção, com efeito máximo em 2 semanas e duração de cerca de 3 meses. No entanto, apesar do benefício inicial, somente um terço dos pacientes permanece em tratamento continuado por mais de 2 anos⁴⁸. Pacientes do sexo feminino e aqueles com punho em flexão têm melhor prognóstico, enquanto os com tremor distônico associado apresentam resposta pobre¹³. Não há estudos comparativos entre a TBA-1 e a TBA-2 para esta distonia. As doses recomendadas para o tratamento estão apresentadas na Tabela 5¹⁵.

Tabela 5 - Doses Recomendadas de TBA para Cãibra do Escritor

Músculos	TBA-1 ou TBA-3 (U)	TBA-2 (U)
Flexor profundo dos dedos	20 - 40	60 - 120
Flexor ulnar do carpo		
Flexor superficial dos dedos	25 - 50	75 - 150
Flexor radial do carpo		
Flexor longo do polegar	10 - 20	30 - 50
Extensor longo do polegar		
Pronador redondo	20 - 30	60 - 100
Lumbricais/extensor do dedo índice	5 - 10	15 - 30
Extensor comum dos dedos	15 - 25	50 - 75

7.4 TEMPO DE TRATAMENTO

O tempo é indeterminado, devendo o tratamento ser mantido enquanto o paciente apresentar resposta terapêutica e não houver nenhum dos critérios de exclusão. As aplicações devem ocorrer em intervalos de pelo menos 3 meses. Será considerada falha terapêutica o fato de os pacientes não obterem os benefícios esperados com o tratamento ou apresentarem efeitos adversos graves ou que interfiram em suas atividades habituais.

7.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Não há um tratamento que resulte na cura definitiva das distonias. Apenas é possível promover-se um alívio sintomático. Os principais benefícios esperados do tratamento com TBA são:

- diminuição da frequência e severidade dos espasmos;
- diminuição da dor ou desconforto ocasionados pelos espasmos;
- melhora da atividade funcional e da qualidade de vida dos pacientes.



8 MONITORIZAÇÃO

8.1 EFEITOS ADVERSOS

As injeções de TBA são geralmente bem toleradas, não havendo diferenças significativas entre as apresentações comerciais com relação a seus efeitos adversos. Os mais comuns estão relacionados aos locais de injeção ou à fraqueza excessiva dos músculos injetados, a qual, em geral, é transitória, porém pode ter variados graus de intensidade^{28,33}. Seu uso repetido pode causar fraqueza e atrofia dos músculos estriados^{28,49}.

Efeitos adversos sistêmicos são raros e consistem de um quadro semelhante ao viral, que é transitório, mas pode persistir por algumas semanas. Injeções intravasculares acidentais podem ocasionar fraqueza muscular generalizada⁴⁴. Abaixo estão arrolados alguns dos principais efeitos adversos da TBA:

- relacionados aos locais de injeção – sensação dolorosa e equimoses ou hematomas locais;
- relacionados aos músculos periorbitais – os mais comuns são lacrimejamento, fotofobia e irritação ocular. Pode ocorrer fraqueza muscular excessiva, que impossibilita o fechamento ou a abertura dos olhos. Cerca de 10% dos pacientes desenvolvem ptose palpebral, a qual melhora espontaneamente em menos de 2 semanas³³. Outras complicações incluem visão turva, equimoses locais, exotropia ou endotropia (estrabismo) e diplopia. Alguns pacientes relatam redução acentuada do piscamento, provocando olho seco e queratite;
- relacionados aos músculos cervicais – disfagia é o efeito adverso mais comum⁵⁰. Parece haver relação entre o surgimento de disfagia e a difusão de TBA, seja pela aplicação de altas doses, seja pelos músculos injetados. Boca seca, paralisia da prega vocal e fraqueza da musculatura cervical também podem ocorrer. Comprometimento respiratório é um evento adverso grave possível em razão de as injeções serem aplicadas na região cervical, em torno da boca e nas cordas vocais. Pneumotórax é uma complicação rara, potencialmente grave, que pode ocorrer por penetração pleural, ao serem aplicadas injeções cervicais baixas ou na região dorsal.

8.2 CONTRAINDICAÇÕES

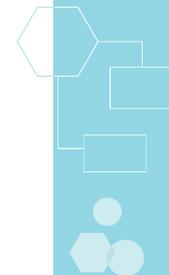
Entre as contraindicações à TB, incluem-se hipersensibilidade a ela ou a um de seus componentes, diagnóstico de miastenia *gravis* ou doenças do neurônio motor. Deve-se evitar a utilização em mulheres grávidas que estejam amamentando, assim como em pacientes em uso de aminoglicosídeos e outros potencializadores do bloqueio neuromuscular. Não se deve administrar TB a pacientes com infecção local na área a ser injetada. Cuidados especiais devem ser tomados nos pacientes com coagulopatia ou em uso de anticoagulantes.

8.3 DESENVOLVIMENTO DE ANTICORPOS CONTRA TBA

Embora a maioria dos pacientes continue a responder às injeções de TBA, alguns se tornam menos responsivos ao longo do tempo, ou até mesmo refratários ao tratamento. Ainda que problemas técnicos, tais como local de aplicação ou dose insuficiente, possam justificar a perda do benefício da resposta, é frequente, entre os médicos aplicadores, atribuir-se o fracasso terapêutico ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes para a TBA. Não existem dados comparando a probabilidade de desenvolver anticorpos anti-TBA entre as diferentes preparações de TBA comercialmente disponíveis. Desta forma, a melhor estratégia para evitar a formação de anticorpos neutralizantes da TBA ainda é buscar sempre a menor dose e o maior intervalo interdoses possível, independentemente da apresentação comercial que estiver em uso.

9 COMITÊ DE ESPECIALISTAS

O Comitê de Especialistas tem por objetivo assessorar o gestor estadual na avaliação dos casos especiais relacionados ao tratamento com TBA. Deve ser constituído por, no mínimo, dois médicos especialistas em Neurologia/Neurocirurgia e estar inserido no Centro de Referência em Distonias. Quando não for possível ou a critério do gestor, deve contar com profissionais vinculados a instituições de excelência no ensino médico, credenciadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).



10 CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se a organização de Centros de Referência, a serem habilitados e cadastrados pelo gestor estadual. Estes centros devem ser constituídos por médicos com experiência no tratamento das distonias com TB. Os Centros de Referência permitirão viabilizar uma estrutura de apoio para o sistema de saúde através do atendimento de rotina para pacientes com distonia (aplicações da toxina, reavaliações, etc.) e da avaliação de pacientes que já estejam em tratamento externo e que forem considerados “casos complexos” (seja por dificuldades diagnósticas, por prescrição de doses altas da TBA, seja por periodicidade menor do que a recomendada ou, ainda, por falha terapêutica ou ocorrência de efeitos adversos).

A experiência com a criação de Centros de Referência em Distonias e com a implantação dos protocolos clínicos do Ministério da Saúde para o tratamento com TBA demonstrou, ao longo dos anos, redução significativa nos gastos públicos com o tratamento, além de propiciar uma comunicação ativa e informativa entre a classe médica, contribuindo para o uso racional de medicamentos⁵¹.

11 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Como o tempo de tratamento é indeterminado e o intervalo de aplicação depende do tipo de distonia e da resposta do paciente, o acompanhamento pós-tratamento deve ocorrer a cada aplicação, podendo o paciente ter, ou não, a aplicação subsequente, conforme o item Monitorização.

12 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Casos específicos para os quais a dose prescrita é maior do que a recomendada ou a dose é menor do que o equivalente a um frasco-ampola, devem ser encaminhados para avaliação e aplicação no Centro de Referência.

13 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jankovic J, Fahn S. Dystonic disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's disease and movement disorders. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 337-74.
2. Tolosa E, Muñoz E. Idiopathic and symptomatic dystonias. In: Tolosa E, Koller WC, Gershanik OS, editors. Differential diagnosis and treatment of movement disorders. Boston: Butterworth-Heinemann; 1998. p. 53-66.
3. Maurri S, Brogelli S, Alfieri G, Barontini F. Use of botulinum toxin in Meige's disease. Riv Neurol. 1988;58(6):245-8.
4. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51(6):767-72.
5. Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. Ann Neurol. 1983;13(4):401-11.
6. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. Muscle Nerve. 1998;21(12):1740-47.
7. Tolosa ES, Martí MJ. Adult-onset idiopathic torsion dystonias. In: Watts RL, Koller WC, editors. Movement disorders: neurologic principles and practice. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 429-41.
8. Yébenes JG, Pernaute RS, Taberner C. Symptomatic Dystonias. In: Watts RL, Koller WC, editors. Movement disorders: neurologic principles and practice. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 455-75.
9. Blitzer A, Brin MF, Fahn S, Lovelace RE. Clinical and laboratory characteristics of focal laryngeal dystonia: study of 110 cases. Laryngoscope. 1988;98(6 Pt 1):636-40.
10. Rosenfield DB. Spasmodic dysphonia. Adv Neurol. 1988;50:537-45.
11. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. Mov Disord. 1991;6(2):119-26.
12. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. Neurology. 1991;41(7):1088-91.
13. Das CP, Dressler D, Hallett M. Botulinum toxin therapy of writer's cramp. Eur J Neurol. 2006;13(Suppl 1):55-9.



14. Hallett M. The neurophysiology of dystonia. *Arch Neurol*. 1998;55(5):601-3.
15. Moore P, Naumann M. *Handbook of botulinum toxin treatment*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2003.
16. Tang X, Wan X. Comparison of Botox with a Chinese type A botulinum toxin. *Chin Med J (Engl)*. 2000;113(9):794-8.
17. Rieder CR, Schestatsky P, Socal MP, Monte TL, Fricke D, Costa J, et al. A double-blind, randomized, crossover study of prosigne versus botox in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(1):39-42.
18. Marchetti A, Magar R, Findley L, Larsen JP, Pirtosek Z, Ruzicka E, et al. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study. *Mov Disord*. 2005;20(8):937-44.
19. Nüssgens Z, Roggenkämper P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997;235(4):197-9.
20. Sampaio C, Ferreira JJ, Simões F, Rosas MJ, Magalhães M, Correia AP, et al. DYSBOT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A – Dysport and Botox – assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord*. 1997;12(6):1013-8.
21. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, et al. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(1):6-12.
22. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(4):459-62.
23. Comella CL, Buchman AS, Tanner CM, Brown-Toms NC, Goetz CG. Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology*. 1992;42(4):878-82.
24. Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol*. 2001;248(Suppl 1):21-4.
25. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1699-706.
26. Bhidayasiri R, Cardoso F, Truong DD. Botulinum toxin in blepharospasm and oromandibular dystonia: comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol*. 2006;13(Suppl 1):21-9.
27. Jankovic J. Blepharospasm and oromandibular-laryngeal-cervical dystonia: a controlled trial of botulinum A toxin therapy. *Adv Neurol*. 1988;50:583-91.
28. Patrinely JR, Whiting AS, Anderson RL. Local side effects of botulinum toxin injections. *Adv Neurol*. 1988;49:493-500.
29. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord*. 1987;2(4):237-54.
30. Kraft SP, Lang AE. Botulinum toxin injections in the treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and eyelid fasciculations. *Can J Neurol Sci*. 1988;15(3):276-80.
31. Tolosa E, Martí MJ, Kulisevsky J. Botulinum toxin injection therapy for hemifacial spasm. *Adv Neurol*. 1988;49:479-91.
32. Mauriello JA, Coniaris H, Haupt EJ. Use of botulinum toxin in the treatment of one hundred patients with facial dyskinesias. *Ophthalmology*. 1987;94(8):976-79.
33. Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology*. 1988;95(11):1529-34.
34. Tan EK, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. *Neurology*. 1999;53(9):2102-7.
35. Teive HA, Scola RH, Werneck LC, Quadros Ad, Gasparetto EL, Sa DS, et al. [Use of botulinum toxin in the treatment of laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia): preliminary study of twelve patients]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:97-100. French.
36. Boutsen F, Cannito MP, Taylor M, Bender B. Botox treatment in adductor spasmodic dysphonia: a meta-analysis. *J Speech Lang Hear Res*. 2002;45(3):469-81.
37. Whurr R, Nye C, Lorch M. Meta-analysis of botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: a review of 22 studies. *Int J Lang Commun Disord*. 1998;33 Suppl:327-9.
38. Damrose JF, Goldman SN, Groessl EJ, Orloff LA. The impact of long-term botulinum toxin injections on symptom severity in patients with spasmodic dysphonia. *J Voice*. 2004;18(3):415-22.
39. Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope*. 1998;108(10):1435-41.

40. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD003633.
41. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology.* 1990;40(8):1213-8.
42. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(8):633-9.
43. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology.* 1990;40(2):277-80.
44. Anderson TJ, Rivest J, Stell R, Steiger MJ, Cohen H, Thompson PD, et al. Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. *J Royal Soc Med.* 1992;85(9):524-9.
45. Tsui JK, Bhatt M, Calne S, Calne DB. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: a double blind study. *Neurology.* 1993;43(1):183-5.
46. Yoshimura DM, Aminoff MJ, Olney RK. Botulinum toxin therapy for limb dystonias. *Neurology.* 1992;42(3 Pt 1):627-30.
47. Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord.* 1995;10(4):466-71.
48. Karp BI, Cole RA, Cohen LG, Grill S, Lou JS, Hallett M. Long-term botulinum toxin treatment of focal hand dystonia. *Neurology.* 1994;44(1):70-6.
49. Stell R, Thompson PD, Marsden CD. Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(7):920-3.
50. Moore AP, Blumhardt LD. A double blind trial of botulinum toxin "A" in torticollis, with one year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(9):813-6.
51. Picon PD, Guarany FC, Socal MP, Leal MP, Laporte EA, Schestatsky P, et al. Implementation of Brazilian guidelines for botulinum toxin: a three-year follow-up of a cost-reduction strategy in the public health system of Rio Grande do Sul, Brazil. Oral presentation of the 4th Health Technology Assessment International Annual Meeting; 2007 Jun 17-20; Barcelona, Spain.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Toxina Botulínica Tipo A

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **toxina botulínica tipo A**, indicada para o tratamento de **distonias focais e espasmo hemifacial**.

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

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

- diminuição da frequência e intensidade dos espasmos (contração involuntária do músculo);
- diminuição da dor ou desconforto ocasionados pelas contrações;
- melhora da atividade funcional e da qualidade de vida.

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

- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- o principal efeito desagradável é dor no local de aplicação da injeção;
- os efeitos adversos variam de acordo com o local de aplicação; os mais relatados nas distonias cervicais são tontura, fraqueza geral, cansaço, sonolência, mal-estar geral, dificuldade para engolir, náuseas, boca seca, dor de cabeça, irritabilidade; no blefaroespasma (espasmo de pálpebra) e no espasmo hemifacial, são irritação nos olhos, lacrimejamento, relaxamento e inchaço da pálpebra, visão turva e tonturas.

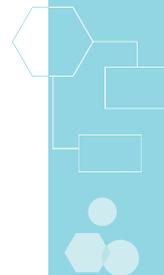
Conforme a marca comercial utilizada, a dose da toxina botulínica pode ser ajustada e devo procurar orientação do médico ou farmacêutico em caso de dúvida.

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.

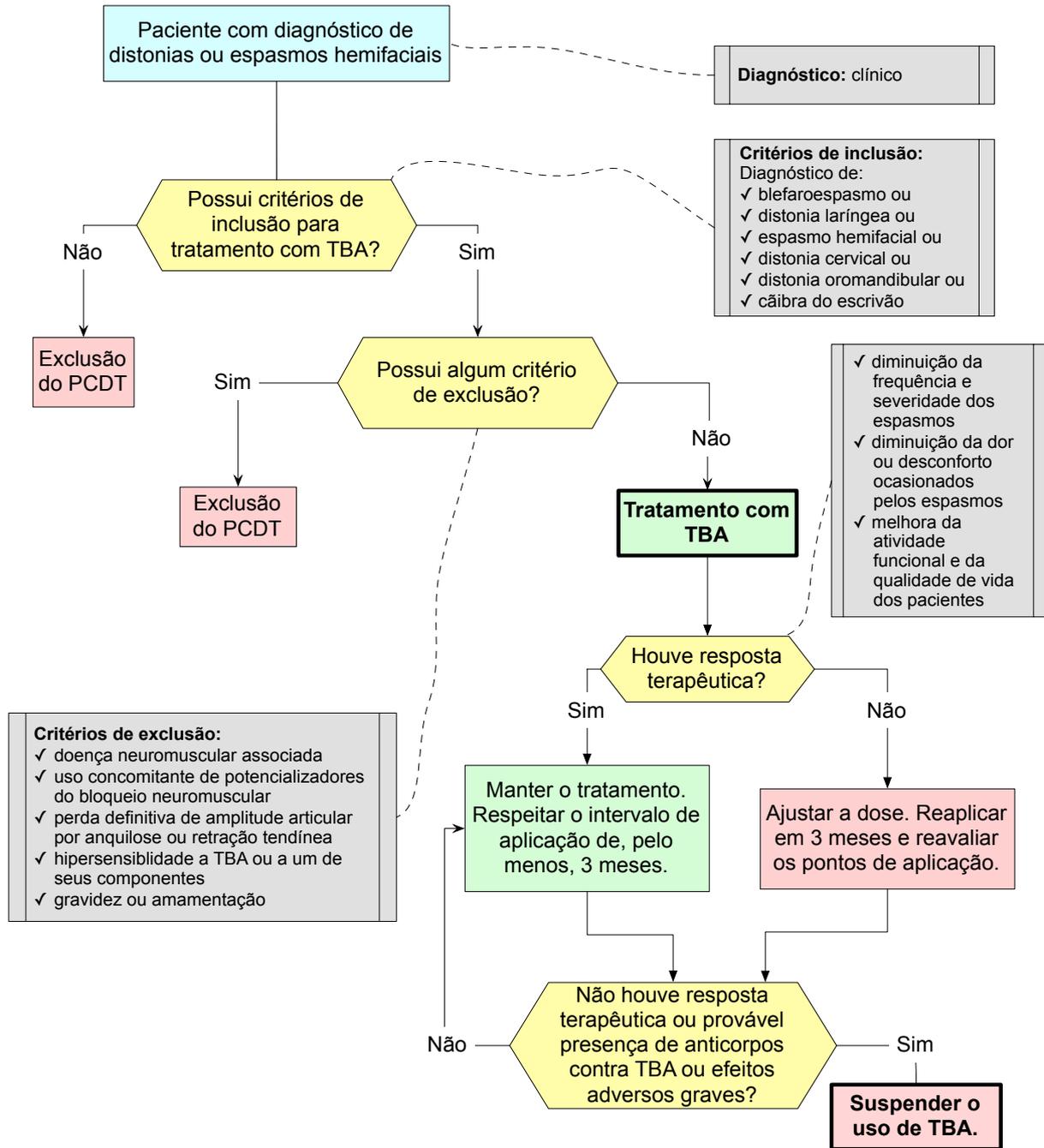
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

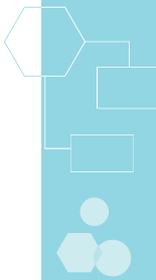
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

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.

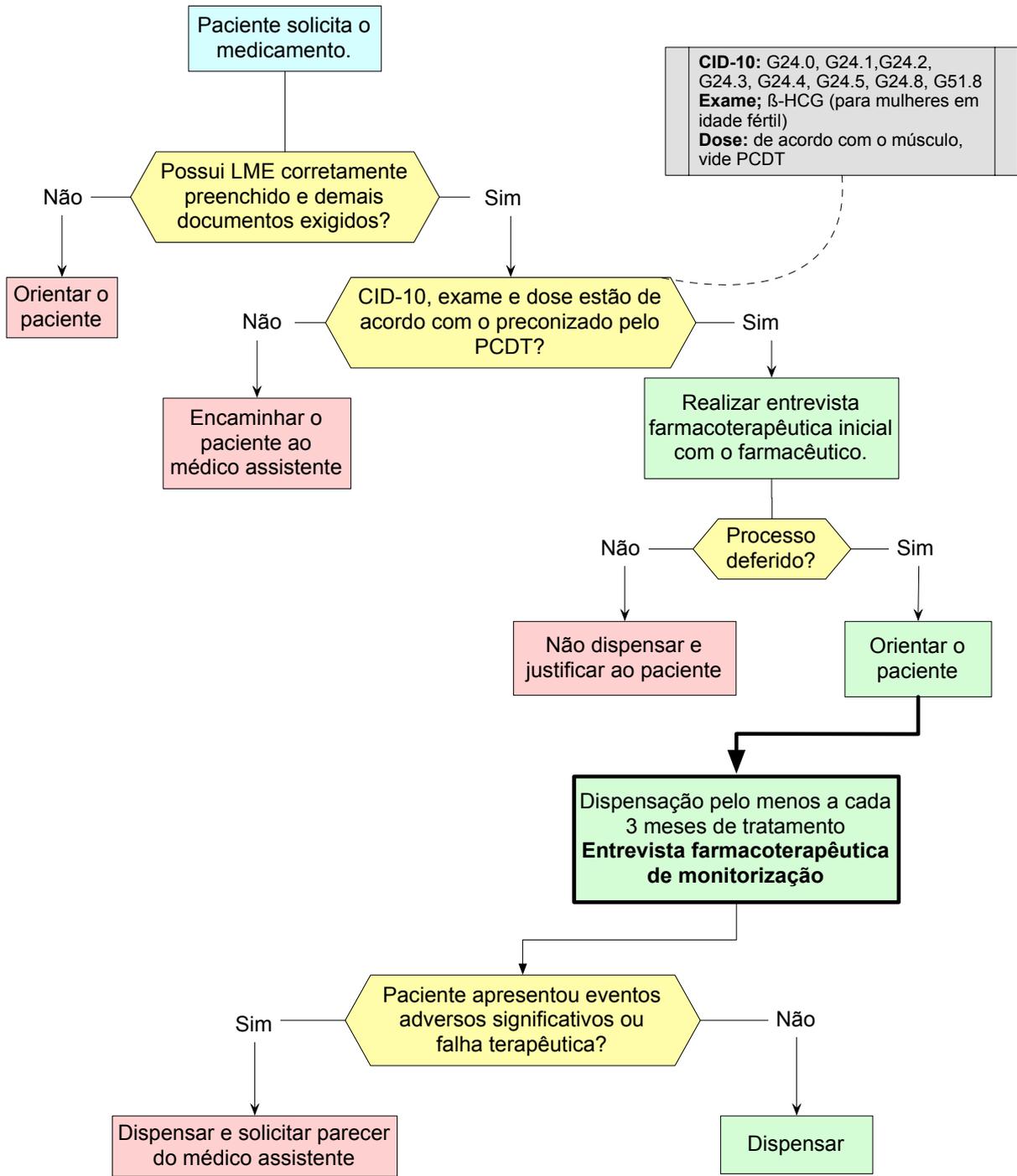


Fluxograma de Tratamento Distonias Focais e Espasmo Hemifacial





Fluxograma de Dispensação de Toxina Botulínica Distonias Focais e Espasmo Hemifacial



Distonias Focais e Espasmo Hemifacial



Ficha Farmacoterapêutica

Distonias Focais e Espasmo Hemifacial

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 Qual a classificação da distonia (coletar esta informação no LME)?
- Focal (envolve músculos de uma região limitada do corpo, por exemplo a face)
 - Segmentar (envolve grupos musculares contíguos, por exemplo membro superior e ombro)
 - Hemidistônica (afeta os membros do mesmo lado do corpo)
 - Multifocal (envolve segmentos corporais não contíguos)
 - Generalizada (envolve uma perna e o tronco ou ambas as pernas e qualquer outro segmento do corpo)

2.2 Está grávida ou amamentando? não sim → critério de exclusão para uso da toxina botulínica

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? _____

(se miastenia *gravis* ou doença do neurônio motor → critério de exclusão para uso da toxina botulínica: reavaliar solicitação do medicamento)

2.4 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

* Interação potencial da toxina botulínica com aminoglicosídeos e anticoagulantes

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

3.1 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.2

3.2 Precisa de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

Guia de Orientação ao Paciente Toxina Botulínica

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 **DISTONIAS FOCAIS E ESPASMO HEMIFACIAL**.

1 DOENÇA

- É um problema neurológico que leva a uma contração involuntária de um determinado músculo ou de um grupo muscular. Pode ser incapacitante e dolorosa.

2 MEDICAMENTO

- A toxina botulínica tem 3 apresentações comerciais com características diferenciadas, mudando, inclusive, a dose a ser utilizada.
- Este medicamento não cura a doença, mas melhora a qualidade de vida, com diminuição da contração dos músculos, do desconforto e da dor que a doença provoca.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento na geladeira, mas não há necessidade de ser congelado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Este medicamento deve ser aplicado pelo médico especialista em ambiente hospitalar.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que geralmente não ocasionam muito desconforto. Entre elas incluem-se tontura, fraqueza, cansaço, mal-estar, dificuldade para engolir, náuseas, boca seca, secura e irritação nos olhos, visão dupla e turva, lacrimejamentos, sensibilidade à luz.
- Podem ocorrer dor nos pontos de aplicação e formação de manchas roxas.
- 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. Pode ser perigoso à saúde.

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Em caso de gravidez durante o tratamento, procure o médico imediatamente.
- Não indique ou forneça o medicamento para qualquer outra pessoa.

8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia pelo menos a cada 3 meses, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG



9 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.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.
SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

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