

ANEXO

PORTARIA Nº xx, de xx de xxxxxxxxx de 20xx.

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

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

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 1, de 16 de maio de 2012; e

Considerando a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS -ESCLEROSE SISTÊMICA.

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

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

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

§ 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.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ESCLEROSE SISTÊMICA

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

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

No Medline/Pubmed foi utilizada a seguinte estratégia: "Scleroderma, Systemic/therapy"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]))) resultando em 323 estudos. Quando analisados individualmente, a maioria foi excluída por referir-se a outras condições clínicas, apresentar desfechos intermediários sem relevância clínica ao presente Protocolo ou estudar medicamentos sem registro no país.

No Embase foi realizada a seguinte estratégia: "systemic sclerosis"/exp AND "therapy"/exp AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled Trial]/lim OR [systematic review]/lim AND [humans]/lim AND [embase]/lim, resultando em 136 estudos, sendo que nenhum artigo foi diferente dos já localizados nas outras bases consultadas.

A busca na biblioteca Cochrane localizou quatro revisões sistemáticas relacionadas ao tema, já localizadas na busca acima.

Foram incluídos uma diretriz internacional de tratamento, capítulos de livro-texto, capítulo relacionado ao tema da base UpToDate 19.2 e artigos não indexados considerados relevantes pelos autores.

No total foram incluídos 48 estudos considerados relevantes.

2. INTRODUÇÃO

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

Pacientes com a forma difusa cutânea da doença apresentam espessamento da pele no tronco e extremidades, enquanto que, na forma limitada cutânea, o espessamento da pele está restrito às extremidades (principalmente nos quírodactilos) ou face. A forma difusa cutânea tem sido tradicionalmente associada a uma evolução agressiva, maior prevalência de fibrose pulmonar, acometimento precoce de órgãos internos e à presença do anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70) no soro. A forma limitada cutânea, geralmente de evolução mais lenta e com acometimento cutâneo predominantemente distal, pode se apresentar na forma CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, doença esofágica, esclerodactilia e telangiectasias), frequentemente associada à hipertensão de artéria pulmonar e anticorpo anticentrômero no soro (5). A forma limitada cutânea apresenta melhor prognóstico e maior tempo de sobrevida (6).

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

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

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

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

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

Embora alterações histopatológicas renais estejam na maioria das vezes presentes na ES, a manifestação clínica relevante é a crise renal esclerodérmica, caracterizada por hipertensão acelerada ou perda de função renal rapidamente progressiva que pode acometer até 20% dos pacientes com a forma difusa de ES. As alterações laboratoriais encontradas são elevação da creatinina sérica, proteinúria, hematúria microscópica e eventualmente anemia e trombocitopenia secundárias a processo microangiopático nos vasos renais. É uma ocorrência rara, aparecendo geralmente nos primeiros 4 ou 5 anos de doença e praticamente restrita aos pacientes com a forma difusa da doença. Foi no passado a maior causa de mortalidade na esclerose

sistêmica. Atualmente, o prognóstico desse quadro melhorou muito com a introdução dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no tratamento (20).

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

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

- M34.0 Esclerose sistêmica progressiva
- M34.1 Síndrome CR(E)ST
- M34.8 Outras formas de esclerose sistêmica

4. DIAGNÓSTICO

A orientação diagnóstica na ES para doença estabelecida é baseada nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology - ACR, (22), que classifica o paciente de ES na presença do critério maior ou 2 dos critérios menores:

- Critério maior: fibrose simétrica da pele proximal às metacarpofalangeanas ou metatarsofalangeanas;
- Critérios menores: 2 ou mais das seguintes manifestações: esclerodactilia; úlceras ou microcicatrizes ou perda de substância das polpas digitais; fibrose pulmonar bilateral.

Embora apresentem altas sensibilidade e especificidade diagnósticas, estes critérios não detectam adequadamente pacientes com doença inicial. Neste sentido, LeRoy e Medsger propuseram critérios para o diagnóstico de formas iniciais de ES (1):

- evidência objetiva (observada pelo médico) de fenômeno de Raynaud mais padrão SD (scleroderma) na capilaroscopia periungueal (CPU) ou auto-anticorpos específicos para ES; ou
- evidência subjetiva (na anamnese) de fenômeno de Raynaud mais padrão SD na CPU e autoanticorpos específicos para ES.

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

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes que preencham os critérios diagnósticos do item 4, de acordo com a evolução da ES (doença inicial ou estabelecida).

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão são individualizados para cada medicamento:

- ciclofosfamida: imunossupressão (aids, linfoma e outros), neoplasia maligna em atividade, infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação;
- azatioprina: imunossupressão (aids, linfoma e outros), infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação; pacientes com neoplasia maligna em atividade;
- metotrexato: gestação, lactação, doenças hematológicas graves, doença ulcerosa péptica ativa, anormalidades hepáticas ou renais graves, abuso de drogas ou etilismo, infecção ativa, tuberculose;
- sildenafil: uso de nitratos (risco de hipotensão refratária);
- nifedipino: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou pós-infarto, hipotensão, lactação;
- para todos os medicamentos: intolerância ou hipersensibilidade ao medicamento.

7. CASOS ESPECIAIS

Os pacientes com ES juvenil, apesar de possuírem os mesmos critérios diagnósticos do adulto, devem ser encaminhados para serviço especializado, preferencialmente em Centro de Referência, devido à necessidade de posologia e acompanhamento adequados à faixa etária.

8. TRATAMENTO

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

8.1. MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

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

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

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

8.2. MANIFESTAÇÕES VASCULARES

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

Os bloqueadores de canal de cálcio são a primeira linha no tratamento do FR. Uma meta-análise que incluiu 8 ECRs com 109 pacientes portadores de ES verificou diminuição das frequência e gravidade de ataques isquêmicos com o uso destes agentes. O nifedipino obteve os melhores resultados. A análise em separado de 5 ECRs com nifedipino na dose de 10 a 20 mg 3 vezes ao dia demonstrou uma diminuição de 10,2 ataques isquêmicos (95% CI 0,3 a 20,1) num período de 2 semanas em comparação com o placebo. Houve uma melhora de 35% ou mais na gravidade de ataques isquêmicos dos bloqueadores de canal de cálcio em comparação ao placebo (31).

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

O alprostadil, mais comumente conhecido como prostaglandina E1, tem sido apontado como alternativa de menor custo na prática clínica, porém dados da literatura que embasem seu emprego em ES são escassos. Em ECR com pequeno número de pacientes, o alprostadil foi igualmente eficaz ao iloprostá no tratamento do FR grave (mais de 3 ataques por dia ou presença de úlceras digitais) em pacientes portadores de doenças difusas do tecido conjuntivo (21 dos 18 pacientes incluídos no estudo tinham ES) (37). Assim, seu emprego não é recomendado neste Protocolo.

Outra opção é a bosentana, que foi avaliada em 2 ECRs em pacientes com ES. Nos estudos RAPIDS-1 e RAPIDS-2, a bosentana não foi eficaz na cicatrização de úlceras digitais (UDs), porém demonstrou eficácia na prevenção de novas UD, principalmente em pacientes com múltiplas lesões (20). No RAPIDS-1, o grupo que usou bosentana apresentou uma redução de 48% no número cumulativo de novas UD em 16 semanas (1,4 vs. 2,7 novas úlceras; $p=0,0083$) em comparação com placebo, porém não houve diferença estatisticamente significativa no número de pacientes que apresentaram novas UD (38).

A sildenafil está indicada para o tratamento do FR associado a úlceras digitais ou fenômenos isquêmicos graves em extremidades em pacientes com esclerose sistêmica que não responderam ao tratamento com bloqueadores de canais de cálcio. A evidência mais forte em favor do uso da sildenafil vem de um ensaio clínico randomizado cruzado duplo-cego que testou o medicamento em 18 pacientes com FR refratário a pelo menos 2 agentes vasodilatadores (39). Desses 18 pacientes, 14 tinham esclerose sistêmica e 2 doença mista do tecido conjuntivo. Os pacientes foram randomizados para receber sildenafil (50 mg de 12/12 horas) por 4 semanas seguido (após uma semana de intervalo - período de wash-out) por placebo por 4 semanas ou a sequência inversa de tratamentos. Nos 16 pacientes com doença reumática, a frequência de crises foi reduzida significativamente (35±14 versus 52±18 crises, $P=0,006$), a duração cumulativa das crises foi menor (581±133 versus 1046±245 minutos, $P=0,004$) e o escore de gravidade do FR foi menor (2,2±0,4 versus 3,0±0,5, $P=0,039$) enquanto estavam usando sildenafil. Seis dos pacientes com doença reumática tinham úlceras digitais ativas, e em todos esses houve cicatrização total ou parcial das mesmas enquanto em uso de sildenafil. As úlceras reapareceram ou pioraram após a suspensão da sildenafil em todos os casos. Durante o tratamento com placebo, nenhuma úlcera apresentou processo de cicatrização (teste de McNemar: $P=0,041$), na comparação de cicatrização de úlceras de tratamento ativo versus placebo). Considerando-se desfechos secundários, houve aumento de mais de qua-

tro vezes no fluxo sanguíneo capilar dos dígitos medido por meio de Laser Doppler em momentos livres de crises de fenômeno de Raynaud. Esse achado indica que a melhora na perfusão periférica associada a sildenafil não se deve somente à redução da gravidade do fenômeno de Raynaud. Os efeitos adversos da sildenafil foram leves. Em outro ensaio clínico não-controlado, 19 pacientes com úlceras digitais refratárias a tratamento prévios receberam tratamento com sildenafil (máxima dose tolerada, até 150 mg/dia) por até 6 meses (40). O número total de úlceras digitais reduziu-se de 49 para 17, e 7 pacientes estavam livres de úlceras digitais ao final do período. O número mínimo de úlceras foi atingido em torno dos 3 meses de tratamento na maioria dos pacientes. Os escores de gravidade do fenômeno de Raynaud e dor tiveram melhoras significativas.

8.3. MANIFESTAÇÕES PULMONARES

A ciclofosfamida (CF) é o medicamento de escolha no tratamento da pneumopatia intersticial da ES. Esta recomendação é baseada em 2 ECRs. Em ECR multicêntrico com duração de 12 meses foram avaliados 158 pacientes em uso de ciclofosfamida 1 a 2 mg/kg/dia por via oral ou placebo. Houve melhora estatisticamente significativa nos teste de função pulmonar, escores de avaliação de dispneia e qualidade de vida ao final do primeiro ano. Embora não tenha sido observada uma melhora na difusão de monóxido de carbono, o grupo da CF apresentou melhora na capacidade vital forçada e capacidade pulmonar total de 2,5% (0,3% a 4,8%) e 4,1% (0,5% a 7,7%), respectivamente ($p<0,03$ para ambos) com relação ao grupo placebo (41). Os benefícios do uso da ciclofosfamida podem persistir por vários meses após o término do tratamento, mas tendem a desaparecer após 2 anos (42, 43). Outro ECR incluiu 45 pacientes com pneumonite intersticial ativa secundária à ES tratados com ciclofosfamida endovenosa na dose de 600 mg/m²/mês ou placebo por 6 meses com uso de azatioprina por mais 12 meses como medicamento de manutenção nos dois grupos. Este estudo não demonstrou melhora estatisticamente significativa nos desfechos primários e secundários no grupo do tratamento ativo em comparação com o placebo, sendo observada apenas tendência de melhora da capacidade vital forçada de 4,2% nos pacientes que utilizaram a ciclofosfamida em comparação com o grupo controle ($p=0,08$) (44). Devido à falta de alternativas farmacológicas, a azatioprina é o imunossupressor mais utilizado no tratamento de manutenção da pneumonite intersticial na ES, embora ECRs sejam necessários para avaliar sua eficácia.

8.4. MANIFESTAÇÕES RENAIAS

Para o tratamento da crise renal esclerodérmica (CRE), os inibidores da enzima conversora de angiotensina são os medicamentos com melhores resultados em estudos observacionais, sendo o captopril o agente mais frequentemente utilizado (45-47). Pacientes devem ter seus níveis de pressão arterial prévios recuperados dentro de 72 horas. Quando inevitável, a dose e o tempo de uso de glicocorticoides, devem ser os menores possíveis em pacientes com ES, tendo em vista que a corticoterapia pode ser um fator de risco para o surgimento da CRE (20).

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

8.5. FÁRMACOS

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

- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; solução injetável de 50 mg/2 ml.

- Sildenafil: comprimidos de 20mg, 25mg, 50 mg e 100mg.

- Captopril: comprimidos de 25 mg.

- Azatioprina: comprimidos de 50mg.

- Penicilamina: cápsulas de 250 mg.

- Nifedipino: comprimidos de 10mg.

- Metoclopramida: comprimidos de 10 mg; solução oral 4 mg/ml; solução injetável 5 mg/ml.

- Omeprazol: cápsulas de 10 e 20 mg.

8.6. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Ciclofosfamida: administrar 1 a 2 mg/kg/dia por via oral ou 300 a 800 mg/m² intravenosa a cada 4 semanas.

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

Sildenafil: 50 mg, 2-3 vezes ao dia por via oral.

Captopril: para pacientes hipertensos com crise renal esclerodérmica (CRE), sem evidência de envolvimento do sistema nervoso central, recomenda-se uma dose de 6,25-12,5 mg por via oral; pode-se aumentar a dose em 12,5-25 mg, em intervalos de 4-8 horas até que a pressão arterial esteja normalizada. A dose máxima de captopril é de 300 a 450 mg/dia. Entre os pacientes em CRE normotensos, pode-se iniciar a dose de 6,25 mg e, conforme tolerância, aumentar para 12,5 mg na segunda dose (aumentos adicionais devem ser feitos com cuidado para evitar a indução de hipotensão).

Nifedipina: na dose de 10 a 20 mg 3 vezes ao dia por via oral, conforme resposta terapêutica.

Penicilamina: 125 mg por dia por via oral em dias alternados.

Azatioprina: iniciar com 1 mg/kg/dia, por via oral, aumentando 0,5 mg/kg a cada quatro semanas até atingir o controle da atividade da doença. A dose máxima não deve ultrapassar 3 mg/kg/dia.

Metoclopramida: administrar 1 comprimido, 3 vezes ao dia, 10 minutos antes das refeições.

Omeprazol: administrar 1 comprimido de 20 mg, administrado uma vez ao dia antes do café da manhã.

8.7. TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTER-RUPÇÃO)

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

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

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

Captopril: manter até resolução da crise renal esclerodérmica (CRE). Inexistem evidências consistentes de que a manutenção de iECA previna a incidência de CRE (29).

Nifedipino: manter até melhora do Fenômeno de Raynaud (FR) e manter conforme gravidade das crises de isquemia nas extremidades.

Penicilamina: manter enquanto houver benefício.

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

Metoclopramida: inexistente um período estabelecido para a duração do tratamento.

Omeprazol: inexistente um período estabelecido para a duração do tratamento.

8.8. BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

- Metotrexato: melhora dos escores de pele.

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

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

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

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

- Azatioprina: redução da progressão da fibrose pulmonar.

- Metoclopramida: melhora da motilidade esofágica e plenitude gástrica.

- Omeprazol: melhora de refluxo gastroesofágico.

9. MONITORIZAÇÃO

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

- Ciclofosfamida: solicitar hemograma com contagem de plaquetas, dosagem de beta-HCG e exame comum de urina com microscopia 14 dias após cada infusão até a estabilização da dose (para identificar hematúria relacionada à cistite hemorrágica). Além da imunossupressão com consequente 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 a administração de Mesna IV ou VO (1 mg 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. Sugere-se administração de soro fisiológico 0,9% 1.000 ml IV 1 hora antes da infusão, bem como uso de diuréticos, para estimular diurese. Hidratação oral vigorosa deve ser estimulada ao longo do tratamento com ciclofosfamida. Pode-se utilizar antieméticos antes das infusões para evitar náuseas e vômitos.

- 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 a 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 (abaixo de 1.500/mm³) ou de plaquetas (abaixo de 50.000/mm³) necessita redução da dose do metotrexato. Também deve-se diminuir a dose se houver o surgimento de úlceras orais ou estomatite. Tosse e dispneia devem ser avaliadas com radiografia 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 a redução da dose do MTX ou incremento da dose semanal de ácido fólico. Pode ser utilizado antiemético ou ingerir com as refeições para tentar diminuir estes sintomas. As causas mais comuns de toxicidade aguda do metotrexato são a insuficiência renal aguda e a administração concomitante de sulfametoxazol-trimetoprima. 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.

- Sildenafil: monitorizar os efeitos adversos. Mais frequentes (acima de 10%): cefaleia, vasodilatação com rubor facial e dispnéia; menos frequentes (abaixo ou igual a 10%): epistaxe, tonturas, congestão nasal, raros distúrbios visuais (48).

- Penicilamina: devem ser solicitados hemograma completo, eletrólitos e exame qualitativo de urina no início do tratamento. Repetir hemograma e exame qualitativo de urina após as duas primeiras semanas de tratamento e mensalmente; leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hematúria ou proteinúria de duas cruzes ou mais indicam suspensão do tratamento e reavaliação em centro de referência; o surgimento de rash cutâneo deve ser tratado com suspensão do medicamento, podendo também ser utilizado hidrocortisona 1% tópica ou anti-histamínico; nos casos de estomatite ou úlcera orais com

- **PENICILAMINA:** os principais efeitos adversos relatados incluem reações alérgicas (coceira, vermelhidão na pele), náuseas, vômitos, diarreia, dor no estômago, diminuição ou perda do paladar, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue (que devem ser muito controladas), fraqueza nos músculos, zumbidos, agitação, ansiedade, queda de cabelo, visão borrada; efeitos mais raros incluem inflamação do pâncreas, inflamação dos pulmões, síndromes miasmáticas (dificuldade para respirar, falar, mastigar, engolir, visão dupla e fraqueza nos músculos) e síndromes lúpicas (bolhas na pele, dor no peito e dor nas juntas).

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

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

- Ciclofosfamida
- Metotrexato
- Sildenafil
- Azatioprina
- Penicilamina

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

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

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