

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTI-

CAS

DIABETE INSÍPIDO

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

Como fontes de busca de artigos foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Embase e livros-texto de Medicina, sem restrição a data e a línguas.

Na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 20/03/2010), utilizando-se as expressões "Diabete Insipidus"[Mesh] restringindo-se para artigos em humanos com os filtros "Practice Guideline"[ptyp], "Guideline"[ptyp], "Clinical Trial"[ptyp], "Meta-Analysis"[ptyp] e "Randomized Controlled Trial"[ptyp], foram obtidos 92 artigos.

Na base de dados Embase (acesso em 20/03/2010), utilizando-se a expressão 'diabete insipidus'/exp e restringindo-se para artigos em humanos com os filtros [cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim, foram obtidos 78 artigos.

A busca em livros-texto baseou-se no livro UpToDate, versão 17.3, disponível no site www.uptodateonline.com, consultado em 10/03/2010.

Todos os artigos foram revisados, e os identificados como revisões, consensos ou estudos clínicos sobre o tema foram selecionados para a elaboração deste Protocolo.

Em 08/09/2013 foi realizada atualização da busca. Na base de dados Medline/Pubmed utilizando-se as expressões "Diabete Insipidus"[Mesh] restringindo-se para artigos em humanos com os filtros "Practice Guideline"[ptyp], "Guideline"[ptyp], "Clinical Trial"[ptyp], "Meta-Analysis"[ptyp] e "Randomized Controlled Trial"[ptyp], foram obtidos 7 estudos.

Na base de dados Embase, utilizando-se a expressão 'diabete insipidus/exp e restringindo-se para artigos em humanos com os filtros [cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim, foram obtidos 42 estudos.

Não foram localizadas revisões sistemáticas elaboradas pelo grupo Cochrane.

Os artigos localizados foram revisados, sendo excluídos estudos de baixa qualidade metodológica, que avaliavam tratamentos experimentais ou não aprovados no Brasil, ou com resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em recomendação. A atualização da busca não resultou na inclusão de estudos.

2 Introdução

O diabete insípido é uma síndrome caracterizada pela incapacidade de concentração do filtrado urinário, com consequente desenvolvimento de urina hipotônica e aumento de volume urinário(1). Pode ocorrer por deficiência do hormônio antiurético (ADH)(2) ou por resistência à sua ação nos túbulos renais(3). Quando há deficiência na síntese do ADH, o diabete insípido é chamado central, neuro-hipofisário ou neurogênico; quando há resistência à sua ação nos túbulos renais, é dito renal ou nefrogênico.

O diagnóstico diferencial de diabete insípido inclui polidipsia primária (polidipsia psicogênica) e causas de diurese osmótica (4) Na polidipsia primária, o distúrbio inicial é o aumento da ingestão de água, manifestando-se principalmente em pacientes com transtornos psiquiátricos e mais raramente em pacientes com lesões hipotalâmicas que afetam o centro de controle da sede. O diagnóstico de diurese osmótica ocorre por aumento da filtração de um soluto osmoticamente ativo e consequente aumento do volume urinário. A mais comum, dentre as causas de diurese osmótica, é o diabete melito, com o aumento da diurese devido à ação osmótica da glicose na urina.

É importante a diferenciação entre os tipos de diabete insípido. Os tratamentos para o diabete insípido central e para o renal são distintos. O diabete insípido central, associado à redução na secreção de ADH, é mais frequentemente idiopático, ou associado a trauma, cirurgia, tumores da região hipotalâmica ou a encefalopatia hipóxica/isquêmica(2). Já o diabete insípido renal, associado a diferentes graus de resistência à ação do ADH, ocorre nas formas hereditárias, induzido por fármacos (por exemplo, lítio) ou secundário à hipercalemia(3).

O diabete insípido gestacional, por expressão de vasopressinas (enzimas que degradam o ADH) pela placenta, é uma forma rara e transitória da doença, que se manifesta mais comumente no terceiro trimestre da gestação e apresenta resolução do quadro alguns dias após o parto(5, 6).

O prognóstico dos pacientes com diabete insípido depende da etiologia, das comorbidades associadas e da instituição de tratamento adequado(7, 8). O tratamento com desmopressina, um análogo do ADH, foi descrito em 1972(9) e, é desde então, o padrão para os casos de diabete insípido central e gestacional. O diabete insípido renal não será abordado neste Protocolo por tratar-se de doença decorrente da resistência renal à ação do ADH.

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

Em 2008 e 2009, foram registrados, no SUS, respectivamente, 63.863 e 73.768 procedimentos relacionados com o código de diabete insípido, totalizando 137.631, dos quais 99,9% no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA-SUS). De 2010 a 2012, esses números foram progressivos (respectivamente, 80.074, 86.368 e 90.119), alcançando 256.561 procedimentos, nesse triênio, com a manutenção deste mesmo percentual no SIA-SUS.

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

- E23.2 Diabete insípido

4 Diagnóstico

4.1 Clínico

A primeira manifestação do diabete insípido costuma ser notúria pela perda de capacidade de concentração da urina no período da noite. A apresentação clínica ocorre com poliúria (volume urinário em 24 horas acima de 3 L [acima de 40 mL/kg] em adolescentes e adultos e acima de 2 L/m² de superfície corporal [acima de 100 mL/kg] em crianças)(2) e consequente aumento da ingestão de água (polidipsia). A velocidade de instalação dos sintomas é importante, visto que, na maioria dos pacientes com diabete insípido renal hereditário, a manifestação se verifica já na primeira semana de vida. Nos casos de diabete insípido central hereditário, a manifestação pode ocorrer na infância após o primeiro ano de vida ou na adolescência.

Em adultos, o início dos sintomas costuma se dar de forma súbita nos casos de diabete insípido central e de forma insidiosa nos casos de diabete insípido renal. O aumento do volume urinário, que pode chegar a 18 litros em 24 horas, é compensado com o aumento da ingestão hídrica. Em pacientes sem acesso livre a água (por exemplo, sedados), com alteração hipotalâmica no centro da sede (por exemplo, lesões hipotalâmicas) e naqueles com grande volume urinário, pode haver distúrbios hidroeletrólíticos graves(7).

4.2 Laboratorial

Em paciente com poliúria, a concentração de sódio plasmático acima de 142 mEq/L sugere o diagnóstico de diabete insípido, ao contrário da concentração abaixo de 137 mEq/L(10). Sódio plasmático entre 137-142 mEq/L pode observado tanto em pacientes com diabete insípido como nos com polidipsia primária.

No diagnóstico diferencial entre diabete insípido e polidipsia primária, pode ser necessário solicitar teste de restrição hídrica(10). Para sua realização, pelo risco de desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos graves, sugere-se internação hospitalar. O objetivo do teste é elevar a osmolalidade plasmática acima de 295 mOsm/kg ou o sódio plasmático acima de 147 mEq/L e avaliar a resposta à administração de desmopressina(10). Em pacientes com osmolalidade plasmática acima de 295 mOsm/kg ou sódio plasmático acima de 147 mEq/L, pode-se prescindir do teste de restrição hídrica, avaliando-se apenas a osmolalidade urinária e a resposta à administração de desmopressina(10), que é o que diferencia diabete insípido renal dos outros tipos de diabete insípido (central e gestacional).

Principalmente para paciente com volume urinário acima de 10 L/24 horas, sugere-se que o teste de restrição hídrica inicie pela manhã, com suspensão da ingestão de líquidos, pesagem do paciente, esvaziamento vesical completo, avaliação da osmolalidade urinária e da osmolalidade e do sódio plasmáticos no início do teste (tempo zero). Pesagem do paciente e avaliação de volume e osmolalidade urinárias devem ser realizadas a cada hora, e de osmolalidade e sódio plasmáticos, a cada 2 horas. Com a pesagem do paciente, verifica-se a adesão à restrição hídrica. Se o paciente apresentar perda de peso acima de 3%, a osmolalidade e o sódio plasmáticos devem ser avaliados, mesmo que o período de 2 horas da avaliação anterior não tenha transcorrido.

Abaixo, propõe-se um modelo para a anotação dos parâmetros avaliados durante a realização do teste de restrição hídrica.

PARÂMETROS PARA O TESTE DE RESTRIÇÃO HÍDRICA

HORA	PESO DO PACIENTE	VOLUME (U)	OSM (U)	OSM (P)	NA (P)
0					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

Volume (U) = volume urinário; Osm (U) = osmolalidade urinária; Osm (P) = osmolalidade plasmática; Na (P) = sódio plasmático; Casela hachurada = não é necessário medir.

A osmolalidade urinária, a osmolalidade plasmática e o sódio plasmático podem ser critérios indicativos de encerramento do teste. O teste é finalizado quando o paciente apresentar um dos seguintes critérios:

- osmolalidade urinária acima de 600 mOsm/kg,
 - osmolalidade plasmática acima de 295 mOsm/kg, ou
 - sódio plasmático acima de 147 mEq/L.
- O tempo máximo de duração do teste é de 6 horas para crianças com menos de 6 meses, de 8 horas para crianças entre 6 meses e 2 anos e de 12 horas para crianças com mais de 2 anos. Para adolescentes e adultos, não há limite máximo de tempo.

Valores de osmolalidade urinária acima de 600 mOsm/kg indicam adequada produção e ação do ADH e afastam o diagnóstico de diabetes insípido(10).

Quando o teste for encerrado por osmolalidade plasmática acima de 295 mOsm/kg ou sódio plasmático acima de 147 mEq/L, deve-se prosseguir a avaliação para estabelecer o diagnóstico diferencial entre diabetes insípido central e renal, com manutenção da restrição hídrica e administração de desmopressina(10). Para verificação da variação na osmolaridade urinária, é importante que seja realizado esvaziamento vesical completo no momento da administração da desmopressina.

Após a administração da desmopressina na dose de 10 mcg por via nasal ou 4 mcg por via subcutânea em adolescentes e adultos e 5-10 mcg por via nasal ou 1 mcg por via subcutânea em crianças, o teste prossegue com monitorização de osmolalidade e volume urinários de 30 em 30 minutos nas 2 horas subsequentes. Transcorridas 2 horas da administração da desmopressina, o teste é encerrado, sendo permitido ao paciente ingerir líquidos livremente.

A seguir, propõe-se um modelo para a anotação dos parâmetros avaliados após a administração de desmopressina no teste de restrição hídrica.

PARÂMETROS AVALIADOS PARA O TESTE DE RESTRIÇÃO HÍDRICA

MINUTOS	PESO DO PACIENTE	VOLUME (U)	OSM (U)
0			
30			
60			
90			
120			

Volume (U) = volume urinário; Osm (U) = osmolalidade urinária; Casela hachurada = não é necessário medir.

Em relação à osmolalidade urinária, a resposta à administração de desmopressina costuma ser de aumento de:

- 100% nos pacientes com diabetes insípido central completo(3,10),
- 15%-50% nos pacientes com diabetes insípido central parcial(3,10,11)
- 10%-45% nos pacientes com diabetes insípido renal parcial(3,10);
- menos de 10% nos pacientes com diabetes insípido renal completo(3,10).

4.3 Exames de imagem
Todos os pacientes com diagnóstico de diabetes insípido central devem submeter-se a exame de imagem da região hipotalâmico-hipofisária, para investigação etiológica e para afastar a presença de tumor(2).

Nos casos em que a tomografia computadorizada mostrar lesão, o exame de ressonância magnética ficará reservado para quando houver dúvida diagnóstica ou necessidade de melhor resolução de imagem para intervenção cirúrgica.

Em paciente sem lesão neoplásica à tomografia computadorizada de hipotálamo/ hipofise, mas com diagnóstico de diabetes insípido central, deve-se proceder ao exame de ressonância magnética para excluir tumor de base de crânio.

5 Critérios de inclusão
Independentemente da presença ou não de tumor, o tratamento do diabetes insípido está indicado.

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que tenham diagnóstico de diabetes insípido central baseado nos dois critérios abaixo:

- poliúria (volume urinário em 24 horas acima de 3 L [acima de 40 mL/kg] em adultos e adolescentes e acima de 2 L/m² de superfície corporal [acima de 100 mL/kg] em crianças); e
- resposta à administração de desmopressina na vigência de osmolalidade plasmática acima de 295 mOsm/kg ou sódio plasmático acima de 147 mEq/L com aumento na osmolalidade urinária acima 15% e osmolaridade urinária acima de 600 mOsm/kg.

6 Regulação/controlado/avaliação pelo gestor

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância a desmopressina.

7 Casos especiais

Pacientes com diabetes insípido gestacional que atendam aos critérios de inclusão deverão receber tratamento ao longo da gestação até a normalização do quadro, conforme especificado no item 9 Monitorização, e ser monitorizadas após o parto para identificar-se a necessidade de manutenção do uso de desmopressina.

Pacientes pós-ressecção hipofisária por tumor serão tratados se apresentarem os critérios de inclusão anteriormente referidos.

8 Tratamento

A desmopressina é um análogo sintético do ADH com maior tempo de ação, maior potência antidiurética e menor efeito pressórico quando comparado ao ADH. O tratamento do diabetes insípido com desmopressina tem embasamento em séries de casos. O primeiro relato de seu uso no tratamento de diabetes insípido central envolveu uma série de 10 pacientes com a condição(9). Nesse estudo, que utilizou como controles os dados históricos dos 10 pacientes no período em que usavam o ADH como tratamento, a desmopressina mostrou-se segura e apresentou vantagens em relação ao ADH, principalmente quanto ao número de aplicações do medicamento (6-10 doses/dia com ADH e 1-3 doses/dia com desmopressina) e aos efeitos adversos (comuns com ADH e não detectados com desmopressina)(9). Pela inequívoca demonstração de tratar-se de um fármaco com perfil de segurança e efetividade favoráveis, a desmopressina no tratamento do diabetes insípido central foi amplamente adotada, não existindo ensaios clínicos randomizados comparando ADH e desmopressina no tratamento da condição. Desmopressina, que é um peptídeo resistente à ação das vasopressinas placentárias, é também o tratamento de escolha no diabetes insípido gestacional(5,6), com dados de segurança favoráveis tanto para a gestante como para o feto(12)

8.1 Fármaco

- Desmopressina: 0,1 mg/mL (100 mcg /mL) com aplicação nasal (frasco de 2,5 mL em solução ou spray)

8.2 Esquemas de administração

Há duas apresentações de aplicação nasal de desmopressina disponíveis, com algumas particularidades quanto à sua administração. A solução nasal é aplicada através de túbulo plástico, que deve ser preenchido com a dose a ser utilizada, por capilaridade (encostando uma ponta do túbulo na solução contida no frasco). Após assegurar-se de que a dose está correta, uma das extremidades do túbulo é colocada na cavidade nasal, e outra, na boca do paciente. Através da extremidade colocada na boca, o medicamento é soprado para a cavidade nasal, onde é absorvido. Já a aplicação por spray nasal é realizada através de jato nasal com dose fixa de 10 mcg /jato.

O uso do spray nasal é mais simples, porém não permite a flexibilidade das doses que a solução nasal possibilita. O spray nasal fornece doses fixas múltiplas de 10 mcg (por exemplo, 10, 20, 30 mcg). Já a solução nasal possibilita a aplicação de doses múltiplas de 5 mcg (por exemplo, 5, 10, 15, 20 mcg), o que pode ser mais adequado para alguns pacientes, principalmente para os pediátricos.

A dose inicial de desmopressina recomendada é de 10 mcg em adultos e adolescentes e de 5 mcg em crianças. Sugere-se que a dose inicial seja administrada à noite e que o incremento gradual no número de aplicações e na dose seja feito de forma individualizada, de acordo com a resposta do paciente.

Existem graus muito variáveis de deficiência do ADH, o que repercute na variabilidade da dose de manutenção da desmopressina, conforme a seguir:

- desmopressina solução nasal: 5-20 mcg, 1 a 3 vezes ao dia;
- desmopressina spray nasal: 10-20 mcg, 1 a 3 vezes ao dia.

8.3 Tempo de tratamento

O tratamento do diabetes insípido central deve ser mantido por toda a vida, visto que a supressão de desmopressina pode causar risco ao paciente.

8.4 Benefícios esperados

O tratamento do diabetes insípido central com desmopressina ocasiona melhora dos sintomas e da qualidade de vida e evita complicações decorrentes de distúrbios eletrolíticos em pacientes com deficiências graves do ADH(9).

8.5 Efeitos Adversos

O tratamento com desmopressina pode ocasionar retenção hídrica e consequentes hiponatremia e ganho de peso, o que, em casos mais graves, pode resultar em convulsões. Dores de cabeça, náuseas e hipotensão transitória são efeitos adversos que ocorrem com menor frequência.

9 Monitorização

O acompanhamento do tratamento do diabetes insípido central deve basear-se em critérios clínicos e laboratoriais. Clinicamente, é importante avaliar o controle da noctúria e do volume urinário ao longo do dia, tendo como parâmetro a satisfação do paciente no controle desses sintomas. Laboratorialmente, deve-se realizar o controle do sódio plasmático com o objetivo de mantê-lo entre 137 e 145 mEq/l. Sugere-se que o início do tratamento e a definição da posologia da desmopressina sejam feitos com o paciente internado, com controle de volume de diurese e natremia diários, pelo risco de desenvolvimento de hiper/hiponatremia nesse período. Após estabilização do volume urinário e do sódio plasmático, o acompanhamento ambulatorial deve ser realizado, com avaliação clínica e sódio plasmático em intervalos de até 3 meses.

10 Regulação/controlado/avaliação pelo gestor

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

11 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 do medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 Referências bibliográficas

- Majzoub JA, Srivatsa A. Diabetes insipidus: clinical and basic aspects. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;4 Suppl 1:60-5.
- Jane JA, Vance ML, Laws ER. Neurogenic diabetes insipidus. *Pituitary.* 2006;9(4):327-9.
- Sands JM, Bichet DG, Physicians ACo, Society AP. Neurogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):186-94.
- Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1820-32.
- Kalelioglu I, Kubat Uzum A, Yildirim A, Ozkan T, Gungor F, Has R. Transient gestational diabetes insipidus diagnosed in successive pregnancies: review of pathophysiology, diagnosis, treatment, and management of delivery. *Pituitary.* 2007;10(1):87-93.
- Brewster UC, Hayslett JP. Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 2):1173-6.
- Mavrakis AN, Tritos NA. Diabetes insipidus with deficient thirst: report of a patient and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(5):851-9.
- Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang T, Maghnie M. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;2 Suppl 1:115-23.
- Andersson KE, Arner B. Effects of DDAVP, a synthetic analogue of vasopressin, in patients with cranial diabetes insipidus. *Acta Med Scand.* 1972;192(1-2):21-7.
- Bichet D. Diagnosis of polyuria and diabetes insipidus. In: Post T, editor. *UpToDate v1732009.*
- Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* 1970;73(5):721-9.
- Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53(7):450-5.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

DESMOPRESSINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de desmopressina, indicada para o tratamento de diabetes insípido.

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:

- melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes;
- diminuição das complicações das doenças mais graves.

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

- estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há pesquisas em humanos;
- efeitos adversos: dor de cabeça, cansaço, náusea, dor no estômago, dor e sangramento nasal, dor de garganta, queda da pressão com aumento dos batimentos cardíacos, vermelhidão da face, reações alérgicas;

- a segurança para o uso da desmopressina durante a amamentação ainda não foi estabelecida; em séries de casos, tem sido utilizada durante a amamentação sem registro de problemas para a mãe ou criança;

- a ingestão de líquidos deverá ser controlada de acordo com as orientações do médico para evitar intoxicação por excesso de líquidos e hiponatremia (diminuição do sódio);

- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;

- 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 ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

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.

PORTARIA Nº 1.300, DE 21 DE NOVEMBRO DE 2013

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica Adquirida.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a anemia aplástica adquirida 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;

Considerando as atualizações bibliográficas feitas após a Consulta Pública nº 20/SAS/MS, de 23 de abril de 2010, e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas consequentemente publicado em portaria; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Anemia Aplástica Adquirida.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da anemia aplástica adquirida, 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.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da anemia aplástica adquirida.

Art. 3º 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. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 490/SAS/MS, de 23 de setembro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 184, de 24 de setembro de 2013, Seção 1, página 668.

HELVÉLCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

CAS PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Scielo, Cochrane, todas acessadas em 28/11/2009, e livros-texto de Medicina para incluir informações sobre incidência e etiologia da doença, além de artigos não indexados.

Na base de dados Medline/Pubmed, foram utilizados os termos "Anemia, Aplastic"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh], usando-se como filtros ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e restringindo-se os artigos para língua inglesa e humanos. Foram encontrados 194 artigos.

Na base de dados Scielo, utilizando-se a expressão 'aplastic anemia', sem filtros, foram obtidos 45 artigos. Com 'aplastic anemia treatment', 20 artigos foram encontrados.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se a expressão 'aplastic anemia', sem filtros, foram encontrados 2 artigos.

Foi utilizado o livro UpToDate, disponível em www.uptodateonline.com, versão 17.3, consultado em 24/11/2009.

Todos os artigos revisados que abordavam o tratamento com transplante de células-tronco hematopoiéticas, como comparações entre regimes de condicionamento e demais complicações do transplante, foram excluídos. Foram excluídos estudos com baixa qualidade metodológica, ou avaliando terapêuticas não aprovadas no Brasil. As referências dos estudos localizados pela estratégia de busca descrita foram revisadas com vistas a se identificar outras publicações relevantes.

A busca foi atualizada em 05/09/2013. Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos "Anemia, Aplastic"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] e, como filtros, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, estudos em humanos e língua inglesa, foram encontrados 5 estudos.

Na base EMBASE usando-se a expressão "aplastic anemia" e definindo-se como filtros ensaios clínicos, meta-análises, revisões sistemáticas e língua inglesa, foram localizados 8 estudos.

Na base de dados Scielo, utilizando-se a expressão 'aplastic anemia', sem filtros, foram obtidos 10 estudos. Com a expressão 'aplastic anemia treatment', 3 artigos foram encontrados.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se a expressão 'aplastic anemia', sem filtros, não foi localizada nova revisão sistemática. Utilizaram-se os mesmos critérios de exclusão da busca original. A atualização da busca não resultou em inclusão de novos estudos, pois nenhum dos estudos encontrados preencheu os critérios exigibilidade preconizados.

2 Introdução

A anemia aplástica (AA) ou aplasia de medula óssea é uma doença rara, caracterizada por pancitopenia moderada a grave no sangue periférico e hipocelularidade acentuada na medula óssea, sendo a mais frequente das síndromes de falência medular. Entretanto, seu diagnóstico, por não ser fácil, deve ser de exclusão, tendo em vista que várias outras causas de pancitopenia podem apresentar quadro clínico semelhante ao de aplasia. É uma doença desencadeada por causas congênicas ou adquiridas. Uso de medicamentos, infecções ativas, neoplasias hematológicas, invasão medular por neoplasias não hematológicas, doenças sistêmicas (como as colagenoses) e exposição a radiação e a agentes químicos encontram-se entre as causas adquiridas.(1-8)

Postula-se que a AA ocorra devido a uma agressão à célula-tronco hematopoiética pluripotente, acarretando sua diminuição em número ou até sua ausência na medula óssea. A doença pode se manifestar de diferentes formas e intensidades, desde falência medular fulminante até apresentação indolente mantida sob observação clínica e suporte transfusional individualizado.(1-5) Estima-se que a incidência de AA adquirida seja de 2-4 pessoas por 1.000.000 ao ano, com dois picos de incidência: o primeiro entre os indivíduos de 10-25 anos e o segundo nos maiores de 60 anos, sem diferenças entre os sexos.(6-11) Há relatos de que populações de origem asiática têm maior incidência da doença.(4,5) Na AA por causas congênicas, o pico de incidência parece situar-se entre 2-5 anos de idade(6, 7). A aplasia geralmente decorre de quadros infecciosos recorrentes, por vezes graves pela neutropenia, sangramentos cutâneo-mucosos secundários à trombocitopenia e astenia devido à síndrome anêmica.

A grande maioria dos casos de AA é adquirida, com uma pequena proporção de pacientes apresentando a forma congênita da doença. Disceratose congênita, anemia de Fanconi, síndrome de Shwachman-Diamond e trombocitopenia amegacariocítica são suas formas constitucionais.(1-3, 6, 7) Estas formas são tratadas com medidas de suporte ou transplante alogênico de medula óssea, não sendo, portanto, objeto deste protocolo. Entretanto, quando a aplasia aparece como uma manifestação idiossincrática, a utilização de imunossuppressores pode ser benéfica.(4)

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

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

- D61.1 Anemia aplástica induzida por drogas
- D61.2 Anemia aplástica devida a outros agentes externos
- D61.3 Anemia aplástica idiopática
- D61.8 Outras anemias aplásticas especificadas

4 Diagnóstico

O diagnóstico de AA é realizado pela associação dos seguintes achados: pancitopenia no sangue periférico (hemoglobina menor de 10 g/dL, plaquetas abaixo de 50.000/mm³ e neutrófilos abaixo de 1.500/mm³), baixa contagem de reticulócitos (abaixo do limite considerado normal pelo método) e medula óssea hipocelular à biópsia, com diminuição de todos os elementos hematopoiéticos e seus precursores, na ausência de células estranhas à medula óssea, fibrose ou hematófagocitose.(4)

O diagnóstico diferencial entre as síndromes que cursam com pancitopenia, como síndrome mielodisplásica hipocelular, hemoglobinúria paroxística noturna com medula óssea hipocelular (HPN) e leucemias agudas hipoplásticas é difícil. Pacientes com AA têm maior probabilidade de desenvolver mielodisplasias e doenças neoplásicas hematológicas do que a população geral. As análises citogenética e imunofenotípica complementares podem auxiliar na diferenciação diagnóstica, porém isoladamente não devem ser utilizadas como ferramenta diagnóstica.(4-7) Cabe lembrar que diversas outras doenças não hematológicas podem simular um quadro de aplasia, como infecções virais e bacterianas (hepatites, micobactérias), déficits vitamínicos (vitamina B12 e ácido fólico), doenças reumatológicas (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e neoplasias sólidas com invasão medular.(4-7)

A Anemia Aplástica pode ser classificada em moderada e grave (12,13), conforme os critérios a seguir.

- Moderada - medula óssea com menos de 30% de celularidade e presença de pelo menos citopenia em duas séries (hemoglobina menor de 10 g/dL, plaquetas abaixo de 50.000/mm³ ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm³), com ausência de pancitopenia grave (definida pela presença de no mínimo dois dos três seguintes critérios: contagens de reticulócitos abaixo de 20.000/mm³, neutrometria abaixo de 500/mm³ e plaquetometria abaixo de 20.000/mm³);

- Grave - medula óssea com menos de 25% de celularidade, ou com menos de 50% de celularidade e em que menos de 30% das células são precursores hematopoiéticos, e presença de no mínimo dois dos três critérios: contagens de reticulócitos abaixo de 20.000/mm³, neutrometria abaixo de 500/mm³ e plaquetometria abaixo de 20.000/mm³. O número de neutrófilos ao diagnóstico menor do que 200/mm³ caracteriza a AA como muito grave.

A classificação da gravidade da doença auxilia na indicação do tratamento mais adequado a ser instituído.(4,5) Alguns destes parâmetros laboratoriais foram estudados recentemente como possíveis preditores de resposta e sobrevida de pacientes com AA grave. Pelo menos dois estudos que tentaram identificar estes fatores e uma contagem absoluta de linfócitos igual ou acima de 1.000/mm³, de neutrófilos acima 300/mm³ e de reticulócitos igual ou acima de 25.000/mm³, além da idade menor de 18 anos, parece estratificar os pacientes com maiores chances de resposta à terapia imunossupressora e maior sobrevida em 5 anos.(14,15)

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo pacientes que, na ausência de doenças primárias possivelmente causadoras do quadro anteriormente descrito, apresentem:

- anemia aplástica adquirida grave (inclusive se muito grave); ou

- anemia aplástica adquirida moderada e que, no acompanhamento médico, necessitem de transfusão significativa (definida como todo paciente que se apresente ou que se torne dependente de transfusão de hemácias ou plaquetas com uso de repetidas transfusões para manter o nível de hemoglobina maior de 7 g/dL ou uma contagem de plaquetas acima de 10.000/mm³) ou uso frequente de antibióticos devido a episódios de neutropenia febril; e

- medula óssea hipocelular, com diminuição de todos os elementos hematopoiéticos e seus precursores, na ausência de células estranhas à medula óssea, fibrose ou hematófagocitose.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos deste Protocolo pacientes com qualquer uma das seguintes condições:

- pancitopenia secundária a outras doenças, como doenças reumatológicas em atividade (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e infecções virais ativas (HIV, VHB, VHC);

- deficiência de ácido fólico ou de vitamina B12;

- uso de medicamentos sabidamente mielotóxicos (metotrexato, cloroquina, entre outros) nos últimos 30 dias;

- exposição a agentes físicos ou químicos sabidamente mielotóxicos nos últimos 30 dias;

- invasão medular por células estranhas à medula óssea, como metástases de neoplasias malignas;

- neoplasias hematológicas identificadas por imunofenotipagem de medula óssea;

- hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) identificada por imunofenotipagem da medula óssea; ou

- síndrome mielodisplásica diagnosticada na medula óssea por punção e exame citológico (mielograma/medulograma), biópsia e exame histopatológico e cariotipagem.

7 Casos especiais

Casos de pancitopenia que sucedam quadros de infecção, como AA grave após hepatite viral de etiologia não identificada, podem ser incluídos, desde que preencham os critérios de gravidade definidos no item 4. Diagnóstico.

8 Tratamento

É importante identificar possíveis agentes desencadeadores do quadro de aplasia, como uso de medicamentos ou agentes químicos ou físicos. Quando presentes, devem ser retirados do contato com o paciente logo que possível.

O tratamento de AA varia de acordo com a gravidade da doença e com a idade do paciente.(1-7) Nos casos moderados, estão indicados somente tratamento de suporte, com transfusões de concentrado de hemácias e plaquetas conforme indicações clínicas, e tratamento com antibióticos em casos de infecção. Se houver necessidade transfusional significativa ou uso frequente de antibióticos, pode-se considerar a indicação de terapia imunossupressora combinada. Já nos casos graves e muito graves (definidos como a presença de neutrófilos ao diagnóstico em número menor do que 200/mm³), indica-se o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico ou terapia imunossupressora combinada.(4-7)

Tratamento de suporte

A transfusão profilática de plaquetas está indicada quando a contagem plaquetária estiver abaixo de 10.000/mm³ ou, em casos de sangramento ativo ou febre, de 20.000/mm³. A transfusão de concentrado de hemácias deverá ser baseada nos sintomas anêmicos. Ambos os componentes devem ser filtrados antes das transfusões. Componentes irradiados devem ser preferencialmente utilizados em pacientes com possibilidade de TCTH alogênico.(4-6)

Inexiste evidência de benefício com o uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos ou granulócitos-macrófagos (G-CSF ou GM-CSF) ou de alfaepoetina como tratamento de rotina para todos os pacientes.(16, 17) Nos casos de sepsse grave e choque séptico, pode ser considerada a utilização de G-CSF ou GM-CSF, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais - Uso de fatores estimulantes de crescimento de colônias de neutrófilos.

Transplante de células-tronco hematopoiéticas - TCTH

O TCTH alogênico aparentado é a primeira linha de tratamento para pacientes com até 40 anos e doador HLA idêntico na família. A literatura mostra ótimos resultados com sobrevida global estimada em 75%-90%.(18-25) Em pacientes entre 40-60 anos, pode-se também realizar TCTH alogênico aparentado, caso não tenham respondido à terapia imunossupressora combinada de primeira linha. Já o TCTH alogênico não aparentado é reservado para pacientes com até 55 anos sem doador aparentado compatível e que já tenham sido tratados com terapia imunossupressora combinada, porém sem res-

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.