



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 449, DE 29 DE ABRIL DE 2016.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a aplasia pura adquirida crônica da série vermelha no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da aplasia pura adquirida crônica da série vermelha, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da aplasia pura adquirida crônica da série vermelha.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital 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 227/SAS/MS, de 11 de maio de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 40, de 11 de maio de 2010, seção 1, páginas 40-42.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS APLASIA PURA ADQUIRIDA CRÔNICA DA SÉRIE VERMELHA

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados do MEDLINE/PubMed, Embase e biblioteca Cochrane em 22 de fevereiro de 2010.

Na base de dados MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia "Red-Cell Aplasia, Pure"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh], sem limite de data, limitada para estudos em humanos. A busca resultou em 149 artigos. Nenhum ensaio clínico randomizado foi encontrado nessa busca. Os artigos identificados como relatos de casos foram excluídos, sendo que a maioria das recomendações deste Protocolo deriva de estudos observacionais e recomendações de especialistas. Na base de dados Embase, foi repetida a mesma busca acima e não foram identificados estudos relevantes que não haviam sido encontrados na busca do MEDLINE/PubMed. Na biblioteca Cochrane, não foram localizadas revisões sistemáticas relacionadas ao tema.

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

Em 08/09/14, foi realizada atualização da busca na literatura, com os critérios de inclusão da busca original. Na base de dados MEDLINE/PubMed, utilizando-se a estratégia "(("Red-Cell Aplasia, Pure"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh] Filters: From 2010/02/22, Humans, English, Portuguese, Spanish)", foram localizados 59 estudos, dos quais cinco foram selecionados para leitura na íntegra. Nenhum foi incluído.

Na base Embase, foi utilizada a estratégia "pure red-cell aplasia/mj AND 'therapy'/exp AND [embase]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [22-2-2010]/sd AND [2010-2014]/py", tendo sido localizados 147 estudos. Destes, cinco foram selecionados para leitura na íntegra. Essa busca não resultou na inclusão de novos estudos.

Na biblioteca Cochrane, foram utilizados os termos "red-cell aplasia" OR "pure red cell acquired aplasia" in Title, Abstract, Keywords in Trials', tendo como resultado sete publicações. Não foi localizada revisão sistemática da Cochrane sobre o tema. Nenhum estudo foi selecionado.

Além de relatos de casos, foram excluídos estudos avaliando terapias não disponíveis no Brasil, assim como estudos que avaliaram desfechos não clínicos e que não repercutiram em novas recomendações. Na atualização da busca, foi ainda consultada a base de dados eletrônica UpToDate® versão 19.2 e incluídas referências de interesse dos autores.

2. INTRODUÇÃO

A aplasia pura adquirida crônica da série vermelha (APASV) é uma síndrome clínica rara, caracterizada por anemia grave, hipoproliferativa (caracterizada por reticulocitopenia acentuada) e marcada por diminuição ou até inexistência de eritroblastos em medula óssea apresentando presença normal de precursores das outras séries celulares (1-3).

A APASV pode ocorrer como doença primária (também chamada de idiopática) ou secundária a diversas outras doenças. Dentre as causas secundárias, destacam-se as doenças autoimunes, neoplasias, linfoproliferações, infecções virais, além de doenças que surgem após transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico ABO-incompatível e uso de medicamentos (1, 2) (Quadro 1).

A APASV pode se manifestar de maneira aguda e autolimitada, mais comumente observada em crianças, e de maneira crônica, mais frequente em adultos (2).

Estudos observacionais apontam uma sobrevida média superior a 10 anos para os casos de APASV idiopática, podendo ser significativamente menor nos casos de doença secundária, conforme a doença de base (1). Não foram localizados estudos de prevalência de APASV.

Postula-se que um mecanismo envolvendo autoimunidade (autoanticorpos da classe IgG) e ativação de linfócitos T citotóxicos e *natural killers* esteja envolvido no desenvolvimento da aplasia, com destruição dos precursores eritroides ainda na medula óssea (1, 2).

A identificação de fatores de risco e 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.

Quadro 1: Causas secundárias de Aplasia Pura da Série Vermelha

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

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

- D60.0 Aplasia pura adquirida crônica da série vermelha

4. DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

As manifestações clínicas da doença são aquelas em consequência da anemia ou da doença de base causadora, quando esta estiver presente. Como a anemia tem início insidioso, é comum que os pacientes tenham sintomatologia leve ou ausente no diagnóstico.

Para investigação das causas secundárias de APASV, deve-se pesquisar na anamnese o uso de medicamentos, exposição a fármacos e infecções. No exame físico, devem ser pesquisados sinais clínicos indicativos de alguma doença de base.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial é realizado na presença de todos os achados abaixo (1-3):

- anemia normocítica e normocrômica, com série vermelha com morfologia normal na periferia;
- reticulocitopenia acentuada (reticulócitos < 10.000/microlitro);
- contagens normais de plaquetas e leucócitos;

- d) medula óssea com megacariopoiose, linfopoiose e mielopoiose normais com ausência ou redução significativa de precursores eritroides. Para a investigação e exclusão de causas secundárias da APASV, os seguintes exames iniciais devem ser solicitados:
- Hemograma completo, com análise de esfregaço periférico e contagem de reticulócitos;
 - Tomografia computadorizada de tórax para investigação de timoma;
 - Anti-HIV, anti-HCV;
 - Biópsia e aspirado de medula óssea;
 - Anticorpo antinuclear.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes com diagnóstico de APASV idiopática que não entrarem em remissão em 1 mês e, em caso de APASV secundária, que não tenham respondido ao tratamento da doença de base ou à retirada do medicamento causador por pelo menos 1 mês.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes com intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos constantes neste Protocolo.

7. CASOS ESPECIAIS

7.1 PACIENTES COM TIMOMA

Em pacientes com diagnóstico de timoma, a incidência de desenvolvimento de APASV é de 5%. Atualmente, recomenda-se a realização de timectomia nesses casos, com taxas de resposta descritas na literatura de 25%-30% (3). Alguns trabalhos mostraram que somente a realização da timectomia não é suficiente para o tratamento, sendo necessário o uso de medicamentos imunossupressores (4, 5). Um estudo com 41 pacientes com timoma e APASV sugeriu que a resposta a esquemas terapêuticos com ciclosporina seria maior e mais sustentada (4). Apesar da limitação dos estudos, recomenda-se o uso de medicamentos imunossupressores nesses casos.

7.2 GESTAÇÃO

A APASV adquirida relacionada à gestação é condição extremamente rara. Há relatos de remissão espontânea algumas semanas após o parto. A opção terapêutica deve levar em conta o risco ao feto, ficando a escolha a critério do médico (1).

7.3 PACIENTES COM INFECÇÃO POR PARVOVÍRUS B19

Alguns estudos observacionais (série de casos) com pacientes infectados cronicamente pelo parvovírus B19 (presença de um pequeno número de proeritroblastos vacuolados gigantes na biópsia de medula óssea; presença de anticorpos anti-B19 IgM no soro ou detecção do DNA viral no soro por técnicas de biologia molecular) sugerem a utilização da imunoglobulina intravenosa nos casos de anemia com concentração de hemoglobina menor do que 7 g/dL e infecção crônica em pacientes imunossuprimidos, demonstrando que o medicamento aparentemente apresenta boas taxas de remissão, porém provoca muitas recidivas (6-8). Pela gravidade dessa condição clínica, sugere-se o uso da imunoglobulina, apesar da fragilidade da evidência encontrada na literatura.

7.4 PACIENTES COM APASV SECUNDÁRIA AO USO DA ALFAEPOETINA HUMANA

Os pacientes que desenvolvem APASV secundária ao uso de alfaeopetina humana devem ter seu atendimento inicial centrado na suspensão do medicamento. Como o mecanismo de desenvolvimento dessa complicação é a formação de anticorpos, fica indicado o uso dos medicamentos imunossupressores nesse cenário clínico. A peginesatida, um peptídeo agonista do receptor da eritropoetina, foi avaliada em um estudo de nível II com 14 pacientes com insuficiência renal crônica e APASV (9); entretanto, em 2013 foi retirada do mercado pelo laboratório por questões de segurança (10).

8. TRATAMENTO

O tratamento da APASV varia conforme sua etiologia. Durante a avaliação inicial do paciente, um suporte transfusional adequado deverá ser oferecido de acordo com os sintomas secundários à anemia. Nos casos de APASV secundária a outras doenças e medicamentos, o tratamento primário será dirigido à doença de base e à suspensão dos possíveis fármacos relacionados ao desenvolvimento da aplasia.

Em cerca de 10%-12% dos casos de APASV idiopática, pode ocorrer remissão espontânea da doença em curto espaço de tempo, recomendando-se aguardar pelo menos 1 mês antes de iniciar tratamento imunossupressor específico (3).

Nos pacientes em que não houver melhora com o tratamento da doença de base, a APASV deve ser tratada como uma doença imunológica, sendo então recomendados medicamentos imunossupressores, para os quais já foram propostos diversos esquemas terapêuticos. Inicialmente utiliza-se prednisona, seguido de adição ou substituição de ciclofosfamida caso não ocorra resposta adequada. Nos pacientes resistentes a esses dois medicamentos, pode ser utilizada a ciclosporina de forma isolada ou associada à prednisona. Em geral, a ciclosporina não é associada à ciclofosfamida (1-3).

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

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

PREDNISONA

A prednisona foi o primeiro medicamento a ser utilizado para o tratamento da APASV e atualmente permanece como a primeira escolha no tratamento dessa doença (1-3). Em uma série de pacientes descrita por Clark et al. em 1984, 10 dos 27 (37%) pacientes responderam ao tratamento, com um período médio de resposta de 2,5 semanas (11). Outro estudo retrospectivo com 25 pacientes mostrou taxas semelhantes de resposta com esse medicamento (36%), e as taxas descritas na literatura variam de 30% - 62% (3). A taxa de remissão dos 185 pacientes que usaram corticosteroides, em um estudo retrospectivo proveniente de um registro nacional japonês, foi de 60% (12).

Apesar da boa resposta, uma das limitações ao uso dessa classe de medicamentos é a alta taxa de recidiva: até 80% quando a dose é diminuída nos 2 primeiros anos de tratamento (3, 11). Uma outra limitação é o grande índice de morbidade decorrente do uso crônico, como miopatia, infecções, hiperglicemia e osteoporose (3). No mesmo estudo de Clark et al., os pacientes com recidiva que voltaram a receber corticosteroides apresentavam novamente boa taxa de resposta (10/13, 77%) (11). É recomendado que o fármaco iniciado seja retirado gradualmente, em uma tentativa de diminuir a incidência de recidiva e atingir uma dose mínima necessária para manter o paciente em remissão.

CICLOFOSFAMIDA

A ciclofosfamida é um agente alquilante que pode ser utilizado no tratamento da APASV isoladamente ou em associação ao corticosteroide nos casos em que a resposta a ele não for adequada (1). O uso desse medicamento isoladamente tem taxas de resposta descritas na literatura entre 7%-20%, enquanto seu uso combinado com corticosteroides pode atingir 40%-60%, sendo esta a forma recomendada atualmente (2). O tempo médio para resposta é de 11-12 semanas. Atendida a resposta adequada, ou seja, recuperação da hemoglobina e normalização dos reticulócitos, o tratamento com corticosteroide deve ser diminuído e o tratamento com ciclofosfamida deve ser reduzido até a sua suspensão após a normalização do hematócrito (3).

A remissão obtida com esquemas contendo ciclofosfamida parece ser maior quando comparada com esquemas utilizando somente corticosteroides ou mesmo ciclosporina (3). Porém, cabe salientar que o uso crônico de agentes alquilantes pode trazer complicações importantes, como neoplasias secundárias e infertilidade, relacionadas à dose cumulativa e ao tempo de tratamento. Em razão desses efeitos adversos graves, não é recomendado o uso de ciclofosfamida por mais de 6 meses.

CICLOSPORINA

Estudos que avaliaram a utilização da ciclosporina no tratamento da APASV mostraram taxas de resposta entre 65%-87% (3). Em um estudo com 150 pacientes, dentre os quais 38 receberam ciclosporina, a taxa de resposta foi de 82%, sendo de 87% nos pacientes com APASV primária e 73% nos com causas secundárias (13).

Em um estudo retrospectivo proveniente de um registro nacional japonês que incluiu 185 pacientes, dos quais 62 apresentavam APASV primária, a taxa de remissão foi de 74% nos que usaram ciclosporina. Os pacientes tratados somente com ciclosporina (n=23) ficaram livres de transfusão em média 82 dias após o início do tratamento (12). Em pacientes que necessitaram de tratamento de manutenção, pareceu haver aumento do tempo livre de recidiva: 103 meses nos pacientes em uso de terapia combinada de ciclosporina com corticosteroides e 33 meses nos pacientes somente em uso de corticosteroides ($p < 0,01$) (12). Apesar dessas possíveis vantagens do tratamento com ciclosporina, não foi possível comprovar até o momento uma superioridade desse medicamento em relação aos corticosteroides em termos de sobrevida geral (3).

Quando utilizada, a ciclosporina deve ser mantida por até 3 meses caso ocorra normalização da concentração da hemoglobina. Sua retirada deve ser gradual, a exemplo dos corticosteroides, uma vez que a recidiva da doença é comum quando o fármaco é suspenso abruptamente (3, 12). Cabe ressaltar que a terapia com ciclosporina não é isenta de complicações, e a nefrotoxicidade pode representar uma limitação relevante do tratamento.

8.1 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg;
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg;
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg, solução oral de 100 mg/mL;
- Imunoglobulina humana: frascos-ampola de 0,5; 1,0; 2,5, 3,0; 5,0 e 6,0 g.

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

PREDNISONA: 60 mg/dia, por via oral, em dose única ou dividida em duas ou três administrações. O medicamento deve ter a sua dose diminuída gradativamente depois de alcançada resposta clínica.

CICLOFOSFAMIDA: dose inicial deve ser de 2 a 3 mg/kg/dia, por via oral. Outro esquema proposto é iniciar com 50 mg/dia e aumentar a dose em 50 mg semanalmente ou a cada 2 semanas, até uma dose máxima de 150 mg/dia, de acordo com as contagens de plaquetas e leucócitos. Atíngida resposta clínica adequada, a dose deve ser gradualmente reduzida em 3 meses.

CICLOSPORINA: não há consenso na literatura sobre a melhor dose a ser utilizada. Um esquema proposto é o uso de 12 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas administrações diárias (1). Alguns estudos demonstraram que doses menores podem ser adequadas e, por isso, preconiza-se que seja utilizada a dosagem sérica dos níveis de ciclosporina (a serem mantidos entre 100-200 ng/mL), como monitorização da dose ideal a ser utilizada (3).

IMUNOGLOBULINA HUMANA: Pela natureza da evidência disponível para esse medicamento, diversos esquemas terapêuticos já foram descritos, inexistindo um esquema terapêutico padrão. A dose total utilizada nos estudos variou entre 2-3 g/kg, uso intravenoso, em esquemas de 3 a 5 dias, ambos com bons resultados. Não havendo evidências de superioridade da dose maior, recomenda-se o uso de 400 mg/kg/dia, uso intravenoso, por 5 dias (14).

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento varia conforme o medicamento utilizado, idealmente até obter-se a remissão da doença. Pacientes com recidivas frequentes podem necessitar de tratamento continuado para manter a remissão. Preconiza-se que o tratamento com imunoglobulina não ultrapasse 5 dias, que a ciclofosfamida não ultrapasse 6 meses e que a ciclosporina deva ser mantida por até 3 meses após a normalização da concentração da hemoglobina.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Recuperação da anemia com aumento do número de reticulócitos e redução dos sintomas clínicos de anemia;
- Redução da necessidade de transfusões.

9. MONITORIZAÇÃO

PREDNISONA: devem ser dosados glicemia de jejum, potássio, colesterol total, triglicerídeos e aferida a pressão arterial antes do início do tratamento. Durante o uso do corticosteroide, o paciente deve ser reavaliado clinicamente no mínimo a cada 3 meses e laboratorialmente no mínimo a cada ano. As alterações devem ser acompanhadas pelo médico assistente e o tratamento indicado de acordo com a alteração. Esse medicamento deve ser usado pelo menor tempo possível, desde que haja resposta clínica adequada.

CICLOFOSFAMIDA: devem ser realizados hemograma e dosagem de plaquetas semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses. Também deve ser realizado controle da função hepática (alanina-aminotransferase - ALT/TGP, aspartato-aminotransferase - AST/TGO, gamaglutamiltransferase e bilirrubinas), na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e depois trimestralmente. Em caso de toxicidade medular, caracterizada por leucócitos inferior a $1000/mm^3$ ou plaquetas inferior a $50.000/mm^3$, ou toxicidade hepática caracterizada por TGO ou TGP em um valor 5 vezes maior que o limite superior de referência do método, o medicamento deve ser interrompido e reiniciado com dose mais baixa após a normalização dos parâmetros laboratoriais.

CICLOSPORINA: deve ser realizada monitorização dos níveis séricos do fármaco (a serem mantidos entre 100-200 ng/mL), da pressão arterial sistêmica e da função renal (creatinina sérica) antes do início do tratamento, a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. A ciclosporina está contraindicada em pacientes com creatinina basal superior a 3,0 mg/dL. Nos casos em que houver aumento da creatinina durante o tratamento, deve ser realizado ajuste de dose a seguir:

- Creatinina entre 1,5 e 2 mg/dL ou aumento em 50% da creatinina basal - reduzir dose em 50%;
- Creatinina entre 2 e 3 mg/dL - interromper por 48 horas, e reiniciar conforme nível sérico.

Se houver desenvolvimento de hipertensão, deve ser realizada redução de 25%-50% da dose de ciclosporina; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser suspenso.

IMUNOGLOBULINA HUMANA: pacientes em uso desse medicamento podem apresentar reações adversas relacionadas à infusão (febre, náusea, vômito), que deve ser suspensa se houver qualquer um desses sintomas. Requer uso cuidadoso em pacientes com condições que possam levar à perda de função renal (idosos, doença renal prévia, diabetes melito, sepse), por existirem relatos de casos de indução de insuficiência renal aguda com o seu uso. Outra complicação descrita é anemia hemolítica. Para a monitorização desses efeitos adversos, devem ser realizados exames laboratoriais (nível sérico de creatinina, hemograma) e avaliação clínica de efeitos adversos relacionados à infusão e ao débito urinário. Em caso de perda de função renal (creatinina acima de 50% ou mais em relação ao pré-tratamento ou acima de 2mg/dL em adultos) ou redução de débito urinário, a administração do fármaco deve ser interrompida.

10. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexiste uma recomendação formal de tempo para o acompanhamento pós-tratamento dos pacientes com APASV. Como a recidiva é bastante comum com os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis e os níveis de evidência na literatura não são ideais, visto tratar-se de uma doença rara, sugere-se que os pacientes sejam acompanhados em serviço especializado de Hematologia e Hemoterapia por pelo menos 5 anos.

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes sob suspeita de terem adquirido APASV devem ser encaminhados a serviços especializados em Hematologia para um adequado diagnóstico e inclusão no Protocolo.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses dos medicamentos prescritos e dispensados, da adequação do uso e do acompanhamento pós-tratamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

12. TERMO DE RESPONSABILIDADE E ESCLARECIMENTO - TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schier SL. Acquired pure red cell aplasia [Internet]. UpToDate; 2009 [acesso em 25/05/2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~ZbPxAEekDJzkXZ&selectTitle=1~150>
- Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(2):249-59.
- Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol.* 2008;142(4):505-14.
- Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Nakao S, Urabe A, Dan K, et al. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group. *Haematologica.* 2008;93(1):27-33.
- Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. *Br J Haematol.* 2006;135(3):405-7.
- Koduri PR, Kumapley R, Valladares J, Teter C. Chronic pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: use of intravenous immunoglobulin—a report of eight patients. *Am J Hematol.* 1999;61(1):16-20.
- Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med.* 1989;321(8):519-23.
- Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, Berry JM, Antunez-de-Mayolo J, Astrow A, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):926-33.
- MacDougall IC, Rossert J, Casadevall N, Stead RB, Duliege AM, Froissart M, et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1848-55.
- Takeda Pharmaceutical Company Limited. Takeda announces withdrawal of marketing authorization application for peginesatide injection in Europe [Internet]. Takeda Pharmaceutical Company Limited; 2013 [acesso em 9/09/14]. Disponível em: https://www.takeda.com/news/2013/20130701_5854.html
- Clark DA, Dessypris EN, Krantz SB. Studies on pure red cell aplasia. XI. Results of immunosuppressive treatment of 37 patients. *Blood.* 1984;63(2):277-86.
- Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, et al. Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica.* 2007;92(8):1021-8.
- Mamiya S, Itoh T, Miura AB. Acquired pure red cell aplasia in Japan. *Eur J Haematol.* 1997;59(4):199-205.
- Jordan J. Treatment and prevention of parvovirus B19 infection [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 09/09/14]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-parvovirus-b19-infection>.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

PREDNISONA, CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA E IMUNOGLOBULINA HUMANA.

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

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

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

- recuperação da anemia, com aumento do número de reticulócitos;
- redução dos sintomas clínicos de anemia;
- redução da necessidade de transfusões.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina e imunoglobulina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;

- a ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação, devido ao risco de má formação do feto;

- **efeitos adversos mais comuns do uso prolongado da prednisona:** insônia, nervosismo, dor de cabeça, náusea, vômitos, úlcera péptica (gástrica ou duodenal), aumento do apetite, hiperglicemia (diabete mérito), pressão alta, miopatia (fraqueza muscular), infecções, retenção de líquidos, parada da menstruação e osteoporose.

- **efeitos adversos mais comuns da ciclofosfamida:** náusea, vômitos, perda de cabelo, risco aumentado de infecções, anemia, toxicidade para medula óssea, infecções na bexiga, risco de sangramento (redução do número de plaquetas);

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

- **efeitos adversos mais comuns da imunoglobulina:** dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção que incluem dor, coceira e vermelhidão. Problemas renais também já foram relatados (aumento de creatinina e ureia no sangue, seguido de oligúria e anúria, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica).

- são medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- prednisona
- ciclofosfamida
- ciclosporina
- imunoglobulina humana

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