



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1.162, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2015.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Ictioses Hereditárias.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre as ictioses hereditárias no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com estas doenças;

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 Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da 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 –Ictioses Hereditárias.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral das ictioses hereditárias, 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 identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento das ictioses hereditárias.

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 a esta Portaria.

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

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 13/SAS/MS, de 15 de janeiro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 11, de 18 de janeiro de 2015, seção 1, pág. 104.

ALBERTO BELTRAME

PROTOCOLOCÍNICO E DIRETRIZES TERAPÉUTICAS
ICTIOSES HEREDITÁRIAS

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Em setembro de 2009, as bases de dados MEDLINE, Cochrane Library e Scielo foram pesquisadas. As palavras-chave utilizadas foram ictiose, ictiose congênita, tratamentos, tratamentos sistêmicos e acitretina. Na base de dados MEDLINE/PubMed, foram encontrados sete artigos com a combinação ictiose congênita (*congenital ichthyosis*) e tratamentos sistêmicos (*systemic treatment/therapy*) – limites: ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise e diretrizes de conduta – e doze artigos com a combinação ictiose congênita (*congenital ichthyosis*) e acitretina (*acitretin*) – sem limites. Desses, foram selecionados quatro artigos. As exclusões ocorreram por contemplarem fármacos não disponíveis no Brasil ou não aprovados pela ANVISA, além de outras doenças não relacionadas com o tema. Não foram encontradas revisões na Cochrane Library. No Scielo, com o termo “ictiose”, foram encontrados seis artigos; apenas um foi pertinente ao presente Protocolo, referindo-se a aspectos de segurança.

Para atualização deste Protocolo, em 20/11/2014, foi realizada nova busca na literatura. Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia “Ichthyosis[Mesh] AND “Therapeutics[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND (“2009/09/30”[PDAT]: “3000/12/31”[PDAT])”, localizando-se oito estudos. Desses, um foi selecionado para leitura na íntegra.

Na base Embase, foi utilizada a estratégia “ichthyosis/exp OR ichthyosis/de AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [metanalysis]/lim) AND [30-9-2009]/sd”, obtendo-se 18 resultados; nenhum foi selecionado.

Na The Cochrane Library, foi realizada busca com a estratégia “Ichthyosis in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2009”, não tendo sido localizadas revisões sistemáticas.

Foi consultado o capítulo sobre o tema da publicação eletrônica *UpToDate* versão 22.10 e foram incluídos artigos de conhecimento dos autores. Foram excluídos estudos com intervenções não disponíveis no Brasil. A atualização da busca na literatura resultou na inclusão de quatro novas referências.

Ao todo, incluem-se neste Protocolo 17 referências.

2 INTRODUÇÃO

As ictioses são um grupo heterogêneo de doenças hereditárias ou adquiridas que têm como característica comum a diferenciação (cornificação) anormal da epiderme. O processo de cornificação é complexo e não completamente conhecido. Defeitos em diferentes passos e aspectos desse processo promovem um resultado similar: camada córnea anormal, descamação, eritema e hiperqueratose. As ictioses adquiridas podem ter etiologias variadas que incluem infecções, neoplasias, medicamentos, doenças endócrinas, metabólicas e autoimunes(1).

As ictioses hereditárias podem ser isoladas ou fazer parte de síndromes. Os modos de herança são variáveis, bem como os genes acometidos em cada tipo específico. As taxas de renovação epidérmica podem diferenciar os tipos de ictiose, caracterizando-as por transtornos da hiperproliferação epidérmica ou de retenção prolongada da camada córnea(1,2).

As ictioses congênitas podem ser distinguidas por questões de ordem clínica, histopatológica e genética em:

- Ictiose vulgar,
- Ictiose bolhosa de Siemens,
- Ictiose ligada ao cromossomo X,
- Eritroceratoderma,
- Síndrome de Sjögren-Larsson,
- Síndrome de Netherton,
- Doença de Refsum,
- Síndrome de Tay (tricotiodistrofia),
- Ictiose lamelar (eritrodermia ictiosiforme não bolhosa congênita) e
- Hiperqueratose epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita).

As formas não síndrômicas podem ser classificadas em recessivas ou dominantes e têm suas características resumidas na Tabela 1. As formas autossômicas recessivas são a ictiose lamelar e a eritrodermia ictiosiforme congênita, que apresentam diferenças clínicas, mas podem ser consideradas partes de um espectro com diferentes graus de descamação e eritema(2).

A ictiose lamelar tem incidência de 1/200.000-300.000 nascimentos, igual distribuição entre os gêneros e envolve uma mutação no gene *TGM1* no cromossomo 14(2-4). A ictiose lamelar é aparente ao nascimento, e o neonato geralmente está envolvido por uma membrana de material córneo que descama nos próximos 10-14 dias (“bebê colódio”). Após essa fase, aparece um eritema difuso, que evolui para escamas espessas, às vezes escuras, que se distribuem num padrão em mosaico por toda a superfície corporal com predomínio em áreas flexoras. Ocorre ectrópio e eclábio associado a distrofias ungueais e alopecia. É comum a ocorrência de hipoidrose em graus variados. A histopatologia da ictiose lamelar é uma hiperqueratose com normogranulose ou hipergranulose(5).

A eritrodermia ictiosiforme congênita, assim como a ictiose lamelar, apresenta-se ao nascimento na forma de bebê colódio, mas depois evolui para descamação mais fina e sem ectrópio, eclábio ou alopecia. Existe variação na capacidade de sudorese, mas os pacientes tendem a apresentar sudorese mínima com alto grau de intolerância ao calor.

A ictiose ligada ao cromossomo X ocorre em 1/2.500 nascimentos de meninos e seu padrão de herança é recessivo ligado ao cromossomo X. A mutação ocorre no gene *STS*, que codifica a enzima esteroide sulfatase. As escamas são maiores, formando placas que acometem predominantemente regiões extensoras, mas podem afetar áreas flexoras. Opacidades corneanas ocorrem em metade dos pacientes adultos(6). A histopatologia apresenta hiperqueratose em ortoceratose e camada granular normal(5).

As formas autossômicas dominantes são a ictiose vulgar e a hiperqueratose epidermolítica. A ictiose vulgar é a forma mais comum de ictiose e tem incidência de 1/250 nascimentos. É herdada num padrão autossômico dominante e se apresenta no primeiro ano de vida. A mutação responsável por sua ocorrência ocorre no gene *FLG*, que codifica a proteína epidérmica filagrina, responsável pela agregação de filamentos intermediários de queratina. Clinicamente, há escamas finas que predominam nas áreas extensoras dos membros inferiores. Atopia está associada, bem como ceratose pilar. Raramente há hiperidrose, e o quadro clínico tende a melhorar no verão. A histopatologia é de hiperqueratose com hipogranulose ou agranulose(5).

A hiperqueratose epidermolítica ou como antes era denominada, eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita, tem incidência de 1/300.000 nascimentos e é transmitida em um padrão autossômico dominante. O defeito ocorre nas queratinas do tipo 1, 2 e 10. A doença geralmente aparece ao nascimento com bolhas, eritema e descamação e evolui para hiperqueratose com ou sem eritrodermia. A histopatologia nesse caso é específica e geralmente confirma o diagnóstico. Ocorre hiperqueratose com degeneração vacuolar da camada granular (epidermólise)(5).

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.

Tabela 1 - Formas de ictiose não síndrômicas

	Ictiose vulgar	Ictiose ligada ao X	Ictiose lamelar (e EIC)	Hiperqueratose epidermolítica
Incidência	1/300	1/2.500 (homem)	1/200.000	1/300.000
Modo de herança	AD/AR	RX	AR	AD
Início da doença	Infância precoce	Ao nascimento	Ao nascimento	Ao nascimento

Genes afetados	<i>FLG</i>	<i>STS</i>	<i>TGMI</i> , <i>Ichthyin</i> , <i>ALOXE3/12B</i> , <i>FLJ39501</i> , <i>ABCA12</i> , entre outros	<i>KRT1, 2, 10</i>
Mecanismo	Hiperkeratose com retenção da camada córnea		Hiperkeratose hiperproliferativa	
Sintomas típicos	Pele seca e descamativa nas extremidades, melhora no verão.	Escamas escuras inclusive no tronco.	Bebê colóidio, pele seca e descamativa, ectrópio, hipohidrose, eritema.	Intensa formação de bolhas na infância, hiperkeratose verrucosa, eritema.

AD: autossômica dominante, RX: recessiva ligada ao X, AR: autossômica recessiva, EIC: Eritrodermia ictiosiforme congênita, *FLG*: gene filagrina, *STS*: gene esteroide sulfatase, *TGMI*: gene transglutaminase1, *KRT*: gene queratina, *ALOX*: genes da lipoxigenase, *ABCA*: gene ATP-ligante cassete A3.

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

- Q80.0 Ictiose vulgar
- Q80.1 Ictiose ligada ao cromossomo X
- Q80.2 Ictiose lamelar
- Q80.3 Eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita
- Q80.8 Outras ictioses congênicas

4 DIAGNÓSTICO

Na maioria dos casos, o diagnóstico é clínico, podendo ser realizada biópsia de pele. A avaliação histológica, entretanto, não é obrigatória, pois nem sempre contribui para o diagnóstico.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo apenas pacientes com diagnóstico clínico (conforme descrito na introdução) que apresentem resultados de exames pré-tratamento normais (vide item Monitorização) e com as seguintes doenças:

- ictioses autossômicas recessivas (lamelar e eritrodermia ictiosiforme congênita),
- hiperkeratose epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita),
- ictiose vulgar ou
- ictiose ligada ao cromossomo X.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentem ao menos uma das seguintes condições:

- gestação ou plano de gestação nos 3 anos seguintes ao início da terapia,
- amamentação,
- doença renal ou hepática grave,
- hipertrigliceridemia grave (triglicérides acima de 800 mg/dL),
- história de hipervitaminose A,
- hipersensibilidade ao etretinato, acitretina, isotretinoína, vitamina A, parabens e derivados,
- uso concomitante de tetraciclina por risco de hipertensão intracraniana ou
- ictioses adquiridas.

O risco-benefício deve ser avaliado para as seguintes condições:

- diabetes tipo 1 e 2,
- doença hepática ou renal,
- uso concomitante de fármacos hepatotóxicos (p. ex.: metotrexato),
- uso concomitante de fármacos que interferem no metabolismo da acitretina e
- abuso de álcool.

Na avaliação pré-terapêutica, deve-se proceder à dosagem sérica de transferases/transaminases hepáticas, fosfatase alcalina, bilirrubinas, gama-GT, colesterol total e frações, triglicérides, ureia, creatinina e glicose, teste de gestação e exame qualitativo de urina. Na infância, é mandatória a avaliação prévia da idade óssea.

7 CASOS ESPECIAIS

Para mulheres com potencial de gestação, o uso de acitretina deve ser individualizado e, se optado por iniciar-se o tratamento, recomenda-se o uso de duas formas distintas de contracepção (mecânica e hormonal) iniciadas um mês antes do tratamento e suspensas três anos após o seu término.

8 TRATAMENTO

Inexiste cura para as ictioses congênicas; portanto, o tratamento tem por objetivo reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Os alvos do tratamento são a qualidade e a quantidade de escamas, a espessura da camada córnea, a inflamação da pele, a falha da barreira cutânea, as infecções secundárias, a obstrução de ductos anexiais e a rigidez da pele. Todos esses fatores geram os principais sintomas apresentados pelos pacientes: xerose, descamação, fissuras e erosões, queratodermia, eritema, prurido, hipohidrose e ectrópio.

O tratamento visa à hidratação, lubrificação, queratólise e modulação da diferenciação celular epidérmica. Podem ser utilizados cremes e loções emolientes, hidratantes ou queratolíticos tópicos (ácido salicílico 3%-6% isolado em óleo e vaselina ou associado a ureia). Infecções fúngicas e bacterianas são comuns e devem ser tratadas especificamente com antibióticos e antifúngicos tópicos ou sistêmicos.

As formas leves, como as ictioses comuns (vulgar e ligada ao X), podem ser geralmente controladas com cuidados tópicos, enquanto casos graves necessitam de terapia sistêmica. A acitretina é um derivado da vitamina A que pertence ao grupo dos retinoides, atua no controle da proliferação e diferenciação epidérmicas, sendo por isso utilizado nos casos de ictiose grave(7).

Devido à raridade da doença, a maior parte das evidências sobre a eficácia da acitretina nas ictioses é oriunda de séries de casos, a maioria composta por grupos heterogêneos, incluindo outras doenças relacionadas a defeitos da queratinização. Não há medidas de aferição de eficácia padronizadas, assim, os relatos de melhora clínica são avaliados pela equipe assistente e pelos pacientes, dependendo do estudo(4). Os efeitos adversos têm sua avaliação prejudicada pela heterogeneidade (tanto de doenças quanto de idade dos doentes) e pelo pequeno número de pacientes estudados.

Em 1991, um estudo avaliou a resposta clínica de acitretina em pacientes com doenças relacionadas à queratinização, entre elas ictioses congênicas, e mostrou resultados favoráveis com redução das escamas, do ectrópio e da intolerância ao calor(8).

Em 1994, um estudo com sete pacientes com ictiose lamelar avaliou a eficácia e a segurança de acitretina na dose de 35 mg/dia por 4 semanas, sendo essa dose reavaliada e modificada conforme tolerabilidade e eficácia. O seguimento foi mantido por aproximadamente 4 anos, evidenciando uma melhora significativa das lesões cutâneas. Os efeitos adversos (queilite, epistaxe e queda de cabelo) foram quantificados como moderados e, na maioria dos pacientes, necessitou-se apenas de redução da dose de acitretina(9).

Outro estudo avaliou os efeitos adversos em dois pacientes com eritrodermia ictiosiforme congênita em acompanhamento por 25 anos, tendo um deles utilizado acitretina por 8,5 anos consecutivos. Os efeitos adversos foram considerados leves, sem ocorrência de osteoporose. Foram relatadas alterações transitórias e assintomáticas de triglicérides(10).

Em uma série de casos com 29 pacientes com vários distúrbios da queratinização, a resposta clínica em pacientes com ictiose lamelar foi considerada moderada a excelente com redução de escamas e ectrópio(11).

No Brasil, foi realizado, em 2004, um estudo de série de casos com 10 crianças com ictiose lamelar e idades entre 18 meses e 12 anos para avaliar a segurança de acitretina em um ano de tratamento. Não foram observadas alterações laboratoriais. Em seis crianças nas quais foi realizada avaliação radiológica, houve alteração de idade óssea e o tratamento foi suspenso(12).

Em 2008, um estudo avaliou a eficácia e a segurança de acitretina em 28 crianças com doenças congênitas da queratinização (dessas, 19 tinham alguma forma de ictiose congênita). As idades variaram entre 1 e 13 anos (média de 7,6 anos), e o seguimento ocorreu por até 36 meses (média de 13,5 meses). Melhora clínica (maior que 90%) ocorreu em 82% dos pacientes em 2-4 semanas de tratamento. Em relação aos efeitos adversos, alterações no perfil lipídico ocorreram em cinco crianças e alterações nas transferases/transaminases hepáticas em seis crianças, mas foram transitórias e não foi necessária alteração de dose ou suspensão do tratamento. Nenhum paciente teve prejuízo no crescimento ou no monitoramento radiológico(13).

O único ensaio clínico duplo-cego encontrado comparou acitretina e liarozol (fármaco imidazólico bloqueador do metabolismo do ácido retinoico endógeno, não registrado no Brasil) com o objetivo de avaliar eficácia, tolerância e segurança. Um total de 32 pacientes adultos com ictiose congênita foram randomizados para receber liarozol 150 mg/dia ou acitretina 35 mg/dia por 12 semanas. Os resultados não mostraram diferença significativa em relação à eficácia tanto na avaliação da equipe quanto dos pacientes, e os efeitos adversos foram considerados leves a moderados em ambos os grupos(4).

Uma revisão sistemática publicada em 2013 não localizou outros ensaios clínicos comparando terapias sistêmicas além do estudo previamente descrito(14).

7.1 FÁRMACO

- Acitretina: cápsulas de 10 mg e 25 mg.
- Ácido salicílico: pomada a 5%.

7.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Acitretina

- Adultos: a dose inicial diária é de 25-30 mg durante 2-4 semanas. A dose de manutenção deve ser estabelecida de acordo com a eficácia e a tolerabilidade. A dose máxima é de 75 mg/dia.

- Crianças: a dose em crianças é calculada pelo peso e é de 0,5-1,0 mg/kg/dia. A dose máxima é de 35 mg/dia(12). Uma vez obtida melhora clínica, a dose deve ser reduzida até a menor dose clinicamente eficaz.

Ácido salicílico

Deve ser aplicado nas lesões 1 vez/dia.

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO

As ictioses são doenças genéticas e incuráveis, e o tempo de tratamento não é bem definido. O seguimento em estudos chega a 36 semanas, mas se sabe que há pacientes em uso do medicamento há vários anos. Sugere-se reavaliar a resposta terapêutica a cada 6 meses e a intolerância antes, se necessário.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os benefícios do tratamento são melhora da descamação e redução das escamas e do ectrópio, maior elasticidade cutânea e maior tolerância ao calor, com tendência a melhora da sudorese. Os resultados são variáveis e dependem do tipo de ictiose, sendo as formas mais graves também de mais difícil resposta clínica.

7.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Para evitar hipervitaminose A, não administrar concomitantemente vitamina A e outros retinoides. A acitretina reduz parcialmente a ligação proteica da fenitoína. Interações com tetraciclina podem provocar hipertensão intracraniana; já interações com o metotrexato podem provocar hepatite (ver item Critérios de Exclusão).

8 MONITORIZAÇÃO

Os efeitos adversos relacionados ao tratamento com a acitretina incluem queilite, alopecia, xerose, prurido, fragilidade cutânea, xerofthalmia, cegueira noturna, boca seca, paroníquia, parestesias, hiperlipidemia, cefaleia, pseudotumor *cerebri* (hipertensão intracraniana – mais comum quando associada a tetraciclina), náusea, dor abdominal, dor articular, mialgias e alterações de provas de função hepática. Em crianças, os retinoides podem causar alterações ósseas, como hiperostose, encurtamento de espaços intervertebrais, osteoporose, calcificação de tendões e ligamentos, adelgaçamento de ossos longos, reabsorção óssea, fechamento precoce das epífises e retardo no crescimento(12).

A hiperlipidemia é proporcional à dose de acitretina. O maior aumento é visto nos triglicérides (20%-40%), seguido de hipercolesterolemia [10%-30% às custas de VLDL (*very low density lipoprotein*) e LDL (*low density lipoprotein*)] e redução de HDL em até 40% dos casos(15). Na monitorização do tratamento, o perfil lipídico [colesterol total, HDL (*high density lipoprotein*) e triglicérides] e a glicemia de jejum devem ser monitorados a cada 2-4 semanas nas primeiras 8 semanas e, após, a cada 3 meses.

Pelo risco de pancreatite, a acitretina deve ser interrompida se os triglicérides alcançarem níveis próximos a 800 mg/dL. Os pacientes que apresentarem hiperlipidemia durante o tratamento devem ser tratados com dieta e fármacos para sua condição, e deve ser considerada redução da dose de acitretina. Pacientes com triglicérides superiores a 400 mg/dL devem ser encaminhados para investigação de outras causas associadas (consumo de álcool, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes e hipotireoidismo, entre outros). As transferases/transaminases hepáticas séricas devem ser medidas a cada 2-4 semanas nos primeiros 2 meses de tratamento e, após, a cada 3 meses. Elevações leves dos níveis dessas enzimas são comuns. Se os níveis excederem duas vezes o limite normal, recomenda-se aumentar a frequência das suas dosagens para coletas semanais procedendo-se a ajustes de dose conforme necessário para manter os níveis dentro da normalidade; se excederem três vezes o limite superior da normalidade, a acitretina deve ser suspensa. No caso de a bilirrubina total for superior a 3 mg/dL ou a ALT/TGP (alaninoaminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica) estiver acima de 200 UI/L, deve-se suspender o tratamento(16,17) e solicitar a avaliação por um gastroenterologista. Em se tratando de doença grave, e havendo refratariedade a todas as outras terapias, pode-se decidir pela tentativa de continuidade da acitretina, em conjunto com o gastroenterologista; nesta situação uma biópsia hepática pode ser necessária e monitorização rigorosa deve ser realizada(15,16,17).

Em crianças, o monitoramento radiológico inicial é importante para avaliar alterações ósseas e consiste em exame radiológico da coluna cervical e lombar, ossos longos, mãos e punhos para idade óssea(12). Não se recomendam radiografias seriadas pelo risco associado à exposição à radiação na infância, mas se recomenda observar a curva de crescimento e repetir a investigação em pacientes com alterações nessa curva que sugiram retardo de crescimento ósseo. Em caso de alteração do crescimento, a manutenção ou a suspensão do tratamento deve ser avaliada considerando o risco-benefício. Em adultos, recomenda-se apenas investigação de pacientes sintomáticos(15,16).

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Após suspensão ao tratamento, a anticoncepção das mulheres em idade fértil deve ser mantida por três anos.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/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 da dose prescrita e dispensada, a adequação do uso do medicamento e o 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.

Devem ser observadas as normas para dispensação de acitretina estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O fornecimento do medicamento a crianças deve ser vinculado a uma receita atualizada com dose adequada ao peso corporal.

11 CENTROS DE REFERÊNCIA

Pacientes com ictiose hereditária devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste das doses conforme necessário e o controle de eventos adversos.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatório informar o paciente ou seu responsável legal sobre potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS

1. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen F, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
2. Vahlquist A, Gånemo A, Virtanen M. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(1):4-14.
3. DiGiovanna JJ, Robinson-Bostom L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(2):81-95.
4. Verfaillie CJ, Vanhoutte FP, Blanchet-Bardon C, van Steensel MA, Steijlen PM. Oral liorzole vs. acitretin in the treatment of ichthyosis: a phase II/III multicentre, double-blind, randomized, active-controlled study. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):965-73.
5. Elder D. *Histopatologia da Pele de Lever - Manual e Atlas.* Barueri: Editora Manole Ltda; 2001.
6. Bruckner-Tuderman L, Sigg C, Geiger JM, Gilardi S. Acitretin in the symptomatic therapy for severe recessive x-linked ichthyosis. *Arch Dermatol.* 1988;124(4):529-32.
7. Choate K, Dyer JA, Corona R, editors. Overview of the inherited ichthyoses [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 20/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-inherited-ichthyoses>
8. Blanchet-Bardon C, Nazzaro V, Rognin C, Geiger JM, Puissant A. Acitretin in the treatment of severe disorders of keratinization. Results of an open study. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(6 Pt 1):982-6.
9. Steijlen PM, Van Dooren-Greebe RJ, Van de Kerkhof PC. Acitretin in the treatment of lamellar ichthyosis. *Br J Dermatol.* 1994;130(2):211-4.
10. Macbeth AE, Johnston GA. Twenty-one years of oral retinoid therapy in siblings with nonbullous ichthyosiform erythroderma. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(2):190-1.
11. Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ, Harper JJ. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol.* 1996;134(6):1023-9.
12. Brito MF, Sant'Anna IP, Figueiroa F. Evaluation of the side effects of acitretin on children with ichthyosis - a one-year study. *An Bras Dermatol.* 2004;79(3):283-8.
13. Zhang XB, Luo Q, Li CX, He YQ, Xu X. Clinical investigation of acitretin in children with severe inherited keratinization disorders in China. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(4):221-8.
14. Hernández-Martin A, Aranegui B, Martin-Santiago A, Garcia-Doval I. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):544-49.e8.
15. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol.* 2010;162(5):952-63.
16. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Acitretin in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(6):759-71.
17. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):451-85.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
ACITRETINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento acitretina, indicado para o tratamento das ictioses. Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas 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:

- melhora da descamação e redução das escamas,
- maior elasticidade cutânea e
- maior tolerância ao calor com tendência a melhora da sudorese.

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

- medicamento contraindicado na gestação ou em mulheres planejando engravidar;
- medicamento contraindicado em casos de alergia ao fármaco, à vitamina A e seus derivados;
- os efeitos adversos incluem dores musculares, dores nas articulações, dores de cabeça, náusea, vômitos, secura das mucosas, perda de cabelo, sede não usual, irritação, secura nos olhos, alteração do paladar, sensibilidade aumentada à luz solar, unhas quebradiças, prisão de ventre, diarreia, cansaço, aumento do suor e elevação do colesterol e triglicérides no sangue. Os efeitos mais raros incluem cheiro anormal e alergias na pele, inflamação da garganta, inflamação do pâncreas (pancreatite) e inflamação do fígado (hepatite);
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que esse 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 sendo atendido(a), inclusive em caso de 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

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 seu responsável legal.~~

~~**Nota 1:** Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.~~