

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
Dermatomiosite e Polimiosite

Nº 232
Agosto/2016



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dermatiosite e Polimiosite pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 47^a Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dermatiosite e Polimiosite segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de agosto de 2016, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 21 referente à “Proposta de atualização do PCDT da Dermatiosite e Polimiosite” foi disponibilizada entre os dias 17/08/2016 e 05/09/2016. Trata-se de atualização do PCDT publicado em 2010. Não foram recebidas contribuições na consulta pública.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/10/2016 deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dermatiosite e Polimiosite atualizado. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 213/2016.



DECISÃO

PORTARIA Nº 1692, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2016

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatomiosite e Polimiosite.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a dermatomiosite e polimiosite 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 Consulta Pública nº 21/SCTIE/MS, de 11 de agosto de 2016, que torna pública para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) relativa à proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatomiosite e Polimiosite; e

Considerando a avaliação técnica 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 Fica aprovado, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Dermatomiosite e Polimiosite. Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da dermatomiosite e polimiosite, 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 dermatomiosite e polimiosite.

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 essas doenças 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 206/SAS/MS, de 23 de abril de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 77, de 26 de abril de 2010, seção 1, páginas 54-56.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DERMATOMIOSITE E POLIMIOSITE

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada revisão da literatura na data de 15/01/2010 nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase e biblioteca Cochrane.

Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a seguinte estratégia: "dermatomyositis/therapy"[Mesh Term] OR "polymyositis/therapy"[Mesh Term] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND "humans"[MeSH Term], resultando em 68 estudos. No Embase, foi utilizada a estratégia ('dermatomyositis'/exp OR 'polymyositis'/exp) AND 'drug therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim", que resultou em 130 estudos. Quando analisados individualmente, a maioria foi excluída por referir-se a outras condições clínicas, apresentar desfechos sem relevância ao presente protocolo ou estudar medicamentos sem registro no país. Foram incluídos 15 estudos considerados relevantes.

A busca na biblioteca Cochrane localizou uma revisão sistemática relacionada ao tema, já localizada na busca acima.

Foram também utilizados uma diretriz internacional de tratamento, capítulos de livro-texto, capítulo da base UpToDate 17.3 relacionado ao tema, e artigos não indexados considerados relevantes pelos autores.

Em 21/09/2015, foi realizada atualização da busca na literatura. Na base MEDLINE/PubMed, utilizando-se a estratégia ("Dermatomyositis/therapy"[Mesh]) OR "Polymyositis/therapy"[Mesh] Filters: Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, From 2010/01/16, Humans, English, Portuguese, Spanish, obtiveram-se 106 resultados; destes, dois foram selecionados para análise.



Na base Embase, com a estratégia “'dermatomyositis'/exp OR 'polymyositis'/exp AND 'drug therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [16-1-2010]/sd”, foram obtidos 47 resultados; destes, três foram selecionados para análise.

Busca na biblioteca Cochrane com o termo “Dermatomyositis OR polymyositis” (title, abstract, keywords) localizou 29 revisões sistemáticas, sendo duas selecionadas para leitura.

Foi ainda consultado o UpToDate versão 22.10. Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, e a atualização da busca resultou na inclusão de duas novas referências.

2. INTRODUÇÃO

As miopatias inflamatórias são um grupo heterogêneo de doenças que se caracterizam por fraqueza muscular proximal e elevação sérica de enzimas originadas da musculatura esquelética. Embora não existam sistemas de classificação de doença prospectivamente validados, a classificação originalmente proposta por Bohan e Peter (1) é amplamente utilizada. São reconhecidos cinco subtipos de doença: polimiosite primária idiopática (PM), dermatomiosite primária idiopática (DM), PM ou DM associada à neoplasia, PM ou DM juvenil e PM ou DM associada a outras doenças do colágeno. Com a finalidade de reduzir a heterogeneidade nos critérios diagnósticos e de resposta terapêutica nos estudos sobre miopatias inflamatórias, em 2005 um consenso internacional de especialistas definiu padrões a serem utilizados em pesquisa clínica (2). No entanto, por não serem validados na prática clínica, não serão recomendados neste protocolo.

Na PM/DM, a principal manifestação é a fraqueza proximal e simétrica de cinturas escapular e pélvica e de musculatura cervical. Dependendo do grau da perda de força, o paciente pode manifestar desde fadiga e intolerância ao exercício até marcha cambaleante e dificuldade para subir escadas. A evolução tende a ser gradual e progressiva. Poucos pacientes podem apresentar mialgia associada. Disfagia, distúrbios cardíacos, acometimento respiratório, vasculite e calcificações subcutâneas (calcinoses) são manifestações extramusculares possíveis.



A DM se diferencia da PM pelo acometimento cutâneo. As pápulas de Gottron são consideradas patognomônicas de DM. Consistem de pápulas róseas ou violáceas localizadas nas superfícies extensoras das articulações interfalangeanas e metacarpofalangeanas, cotovelos, joelhos e maléolo medial. O sinal de Gottron é um eritema macular com a mesma distribuição das pápulas de Gottron. O heliótropo, caracterizado por lesões eritematosas ou violáceas nas pálpebras superiores, é outro sinal típico. Além disso, são observadas manchas ou placas eritematosas desencadeadas por fotoexposição, com distribuição característica no tórax superior, ombros e dorso (sinal do xale), e/ou pescoço e tórax anterior em "V" (sinal do decote). Fissuras e descamação podem ocorrer nas polpas digitais dos quirodáctilos, e são referidas como “mãos de mecânico” (3).

A etiologia das miopatias inflamatórias permanece desconhecida. Há relatos de associação com antígenos de histocompatibilidade, agentes ambientais e autoimunidade. A incidência anual de PM e DM é estimada em menos de 10 casos por milhão de indivíduos. As mulheres são mais afetadas numa proporção aproximada de 2:1, havendo um pico bimodal de surgimento da doença entre os 5-15 anos e os 45-65 anos (4).

O curso da doença é variável. A maioria dos pacientes responde satisfatoriamente ao tratamento inicial com glicocorticoides (GC), especialmente na DM. Adicionalmente, é possível identificar outros padrões evolutivos com um período de remissão inicial seguida de um ou mais episódios de recidiva, curso monocíclico ou refratário ao tratamento usual. Dentre os fatores de mau prognóstico pode-se destacar diagnóstico inicial em idosos, grau avançado de fraqueza muscular no momento do diagnóstico, disfunção da musculatura respiratória, presença de disfagia, demora no início do tratamento após 6 meses do início dos sintomas, comprometimento pulmonar (doença intersticial pulmonar) ou cardíaco (miocardite) e associação com neoplasia (5-7).

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

- M33.0 Dermatomiosite juvenil
- M33.1 Outras dermatomiosites
- M33.2 Polimiosite



4. DIAGNÓSTICO

Os critérios clássicos descritos por Bohan e Peter ainda são úteis para a orientação classificatória e diagnóstica de DM/PM. Após a exclusão de outras etiologias, como infecciosas, metabólicas, tóxicas, distróficas, endocrinológicas e de miopatias mitocondriais e por corpúsculo de inclusão (1, 2, 8), devem ser levados em consideração os seguintes critérios, conforme quadro 1:

- Fraqueza muscular proximal das cinturas pélvica e escapular;
- Evidência de miosite à biópsia muscular: os parâmetros mais utilizados para evidenciar inflamação muscular incluem necrose de fibras musculares do tipo I e II; fagocitose de elementos celulares; degeneração e regeneração de fibras musculares com variação no diâmetro das fibras musculares; e infiltrado linfomonocitário endomisial na PM e perimisial e perivascular na DM;
- Elevação de qualquer enzima muscular sérica: creatinofosfoquinase (CPK), sendo essa mais sensível, ou aldolase ou desidrogenase láctica (DHL), ou aminotransferases [em particular, a aspartato aminotransferase (AST)/transaminase glutâmico-oxalacética TGO)];
- Eletromiografia compatível com miopatia: potenciais de unidade motora polifásicos, de baixa amplitude e de curta duração; fibrilações, mesmo em repouso; descargas de formato bizarro e repetitivas;
- Lesões cutâneas características de DM: heliótropo; pápulas de Gottron; sinal de Gottron.

Quadro 1: Critérios diagnósticos

Diagnóstico	Dermatomiosite	Polimiosite
Definitivo	Presença de quatro critérios *	Presença de quatro critérios
Provável	Presença de três critérios *	Presença de três critérios
Possível	Presença de dois critérios *	Presença de dois critérios

*Acrescido do último critério, característico de DM.

O fator antinuclear (FAN) é positivo em 80% dos pacientes com PM ou DM (9). Aproximadamente 30% dos pacientes com DM e PM possuem autoanticorpos definidos como miosite-específicos (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-Mi-2). Tais anticorpos



estão associados a manifestações clínicas características. Febre, artrite, fenômeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial, por exemplo, compõem uma síndrome relacionada ao anticorpo anti-Jo1 (síndrome anti-sintetase), presente em 20% dos pacientes com PM. Embora os anticorpos miosite-específicos tenham papel importante na avaliação prognóstica dos pacientes, sua aplicação na tomada de decisão terapêutica na rotina clínica necessita de validação em estudos mais abrangentes (10).

Os níveis séricos das enzimas musculares estão elevados em algum momento durante a evolução da doença, sendo que a CPK apresenta maior sensibilidade. O surgimento de níveis elevados de CPK pode anteceder a fraqueza muscular clínica em algumas semanas.

Pacientes com diagnóstico de PM/DM apresentam um risco aumentado de neoplasia em comparação com a população em geral, sendo esse risco maior na DM (11). Deve-se estar atento para a identificação de sinais e sintomas de neoplasias nesses pacientes, mediante a realização de anamnese orientada e exame físico completo. O risco de neoplasia é mais elevado nos 2 anos que antecederam o diagnóstico e nos 2 anos seguintes (12).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo os pacientes com diagnóstico provável ou definitivo de PM ou DM, conforme o item diagnóstico.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes com as seguintes contraindicações, de acordo com cada medicamento:

- Hidroxicloroquina: uso concomitante de primaquina, maculopatia prévia associada aos antimaláricos ou hipersensibilidade ao medicamento;

- Azatioprina e ciclofosfamida: imunossupressão [síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), linfoma e outros), infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação, pacientes com neoplasia atual ou hipersensibilidade ao medicamento;

- Ciclosporina: imunossupressão (SIDA, linfoma e outros), insuficiência renal crônica, pacientes com neoplasia atual, gestação, lactação, infecção ativa, tuberculose, hipertensão não controlada ou hipersensibilidade ao medicamento;



- Prednisona e metilprednisolona: úlcera péptica ativa, insuficiência hepática, tuberculose ou hipersensibilidade aos medicamentos;
- Imunoglobulina humana: deficiência seletiva de IgA, gestação, lactação, hiperprolinemia ou hipersensibilidade ao medicamento;
- Metotrexato: gestação, lactação, doenças hematológicas graves, doença ulcerosa péptica ativa, anormalidades hepáticas ou renais graves, abuso de drogas ou etilismo, infecção ativa, tuberculose ou hipersensibilidade ao medicamento.

7. TRATAMENTO

7.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Além do tratamento medicamentoso adequado, intervenções não farmacológicas são importantes na abordagem dos pacientes com miopatias inflamatórias. Dentre elas destacam-se: programas de reabilitação desde o início da doença (13-15), medidas para evitar aspiração em pacientes com disfunção esofágica, fotoproteção em pacientes com DM e profilaxia contra osteoporose e infecções oportunistas (5).

7.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A baixa prevalência e a heterogeneidade de expressão clínica das miopatias inflamatórias, bem como a falta de critérios diagnósticos bem estabelecidos, dificultam a condução de ensaios clínicos, e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma estratégia terapêutica padronizada (2, 16). Além disso, a abordagem individual de cada paciente depende da gravidade da doença muscular e sistêmica e da identificação de fatores de mau prognóstico.

O tratamento visa a redução dos níveis séricos das enzimas musculares, a melhora da força muscular e o controle das manifestações extramusculares associadas com PM/DM. Nos pacientes com DM, objetivo adicional inclui resolução das lesões cutâneas. Esses objetivos devem ser sempre considerados durante as reavaliações dos pacientes, pois são úteis para nortear a terapêutica (2).

O tratamento deve ser iniciado com o uso de GC sistêmico (12, 17, 18). A associação de imunossuppressores e GC desde o início do tratamento deve ser realizada nos pacientes



com fatores de mau prognóstico ou complicações extramusculares, uma vez que o número de pacientes que não atingem remissão da doença com corticoterapia isolada é considerável. O uso isolado de GC poderá ser considerado como teste terapêutico e até definição do diagnóstico de miopatia inflamatória. O uso de GC pode induzir remissão da doença em aproximadamente 40% a 60% dos pacientes, embora mais de 80% apresentem algum grau de melhora clínica e laboratorial com o tratamento (17, 18). Os pacientes devem ser informados que a corticoterapia pode ter duração maior do que 12 meses (17, 18, 19). A pulsoterapia com metilprednisolona deverá ser considerada nos casos de fraqueza muscular grave ou acometimento sistêmico grave, incluindo envolvimento esofágico, com disfagia importante e risco de aspiração, doença pulmonar intersticial e miocardite (12). A resposta ao tratamento com GC deverá ser avaliada laboratorial e clinicamente após 4 semanas de início do tratamento. A melhora da força muscular tende a ocorrer de forma mais lenta e tardia (5, 12).

Azatioprina (AZA) e o metotrexato (MTX) são considerados medicamentos de primeira linha como imunossuppressores poupadores de GC (5, 12, 17). A AZA tem sido utilizada nas miopatias inflamatórias associada ao GC. A associação de prednisona e AZA foi avaliada em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, sendo comparada com prednisona e placebo em 16 pacientes com diagnóstico de PM. Após 3 meses de tratamento, não houve diferença entre os grupos nas variáveis avaliadas (força muscular ou CPK) (20). Após 3 anos de seguimento, o grupo tratado com a associação de prednisona e AZA utilizou uma dose diária menor de GC (1,6 mg/kg vs. 8,7 mg/kg) e apresentou maior capacidade funcional (21). Portanto, a azatioprina poderá ser utilizada em associação com GC, naqueles casos em que se optou pelo tratamento com corticoterapia isolada e que não há resposta satisfatória ou em casos de deterioração durante redução de dose do corticoide. Pode ainda ser usada como primeira linha, em monoterapia, em presença de contraindicação a GC.

O MTX também foi avaliado quanto à sua eficácia nas miopatias inflamatórias. Análise retrospectiva de 113 casos consecutivos demonstrou que o MTX pode ser superior ao uso de AZA ou GC em pacientes sem resposta clínica completa após tratamento inicial com um curso de prednisona (18). Estudo randomizado comparou ciclosporina com MTX em pacientes com diagnóstico de PM/DM grave. Ao final de 6 meses, não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à força muscular e teste funcional,



avaliação clínica e global do paciente, nível sérico de CPK e mioglobina (22). A associação de MTX oral e AZA pode ser superior ao MTX intravenoso (IV) em monoterapia em pacientes com falha prévia a pelo menos um desses fármacos imunossupressores. Estudo randomizado cruzado comparou AZA associada ao MTX administrados por via oral (VO) com MTX IV em pacientes com miosite inflamatória refratária. Não foram encontradas diferenças nos níveis séricos de CPK no final do seguimento. Análise por intenção de tratar mostrou uma tendência de melhora clínica (força muscular e capacidade funcional) no grupo que utilizou a terapia combinada oral (23). Dessa forma, o MTX é indicado como alternativa à AZA, também em monoterapia se houver contraindicação ao uso de GC, e em casos de resposta insatisfatória com GC isolado, caso se tenha optado por essa modalidade de tratamento inicial. Seu uso associado ao GC será necessário até seu efeito máximo, objetivando a redução da dose e suspensão do GC conforme melhora clínica e laboratorial.

A resposta aos imunossupressores ocorrerá de forma mais lenta, cerca 2-3 meses após o início. Se após 3 meses, com dose otimizada do imunossupressor apresentar sinais clínicos e laboratoriais de atividade de doença, esse paciente não está respondendo conforme o esperado ao imunossupressor e o regime deveria ser trocado.

Devido ao risco de maior hepatotoxicidade e de toxicidade pulmonar associado ao uso de MTX, a AZA é considerada o imunossupressor de escolha, associado com GC, em casos com acometimento pulmonar associado, e naqueles com disfunção hepática ou alcoolismo sem abstinência (12).

Se a resposta ao tratamento for insatisfatória, recomenda-se reavaliação diagnóstica. Deve-se considerar má adesão ao tratamento, repetir a biópsia muscular com vistas ao diagnóstico diferencial com outras miopatias (p. ex., miosite por corpúsculo de inclusão) e ampliar a investigação de neoplasia. Além disso, a ocorrência de miopatia por GC deve ser considerada como causa de má resposta (5, 12). Esta última, assim como a PM/DM, também se manifesta com fraqueza da musculatura proximal, e a biópsia muscular nem sempre ajuda na elucidação diagnóstica. Pacientes em uso de prednisona 1 mg/kg/dia por mais de 6 semanas estão sob maior risco.

Na evidência de atividade de doença (doença resistente), necessidade de aumento da dose de GC ou seu reinício (doença recidivante), bem como na intolerância ao MTX ou



AZA, deverá ser considerada modificação terapêutica. Dessa forma, preconiza-se a troca do MTX por AZA (e vice-versa) ou associação de AZA com MTX.

Na ausência de resposta às medidas acima descritas, por intolerância ou recidiva, recomenda-se a substituição do tratamento até então utilizado por ciclofosfamida, imunoglobulina humana (IGH) ou ciclosporina. O GC deverá ser mantido até controle de atividade de doença.

Uma opção para pacientes resistentes ou intolerantes aos medicamentos descritos é a IGH (24-26). A IGH foi avaliada em ensaio clínico duplo-cego, controlado contra placebo, em 15 pacientes apenas com DM resistente ao tratamento com GC e imunossuppressores (MTX, AZA ou ciclofosfamida). No grupo tratado com IGH, houve resposta estatisticamente significativa na avaliação do escore de força muscular e dos sintomas neuromusculares após 3 meses (25, 27). Em estudo observacional com 35 pacientes com PM refratária à corticoterapia e imunossuppressores, foi administrada IGH mensalmente, com duração de tratamento de 4 a 6 meses. Após 6 meses, houve uma redução de 50% da dose inicial de prednisona, redução dos níveis de CPK e melhora da força muscular. Houve resposta clínica satisfatória em 70% dos pacientes, que foi mantida em aproximadamente metade deles ao longo de 3 anos de observação. O uso de IGH não se relacionou com eventos adversos sérios (26). Deve ser considerado seu uso como tratamento de primeira linha naqueles pacientes com infecção, e portanto com contraindicação ao uso de GC e imunossuppressores, ou em caso de doença resistente aos imunossuppressores já citados, incluindo ciclofosfamida.

A ciclofosfamida IV é uma alternativa em pacientes portadores de PM/DM associada a doença resistente ao uso de GC, MTX e AZA. Em estudo observacional com 17 pacientes, foram encontrados os seguintes resultados: 11 pacientes evoluíram com melhora da dispneia após introdução da ciclofosfamida, 6 de 7 descontinuaram oxigenioterapia e 12 obtiveram melhora maior ou igual à 10% na capacidade vital (28).

Na ausência de doença intersticial pulmonar ou vasculite sistêmica, o uso da ciclofosfamida deve ser considerado em pacientes com PM/DM que não responderam a outros tratamentos de segunda linha devido à sua toxicidade a médio e longo prazo. Em caso de não resposta ou intolerância a esse medicamento, considerar o uso de IGH, se não utilizada ainda.



A ciclosporina foi utilizada em pacientes resistentes ao uso prévio de MTX, AZA, ciclofosfamida e/ou IGH em um grupo de seis pacientes. Em 6 meses de tratamento, a dose da prednisona foi reduzida em 75%. Também ocorreu melhora da força (12). Deverá ser considerada na recidiva ou intolerância aos demais medicamentos citados.

Alguns pacientes com DM apresentam doença cutânea não responsiva ao uso de GC e imunossupressores. Estudos observacionais têm demonstrado benefício com o uso de antimaláricos como hidroxicloroquina e difosfato de cloroquina. O primeiro é indicado devido ao menor risco de toxicidade ocular (29, 30). O benefício dos antimaláricos é restrito à doença cutânea, não tendo impacto no controle de atividade da doença muscular. Os demais imunossupressores podem contribuir para o controle da doença de pele.

7.3 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg ou solução injetável de 25 mg/mL
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50, 100 mg e solução oral de 100 mg/mL – 50 mL
- Ciclofosfamida: pó para solução injetável de 200 mg e 1g
- Imunoglobulina humana: frasco-ampola de 0,5 g, 1 g, 2,5 g, 3 g, 5 g e 6 g
- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg

7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Prednisona: iniciar com 1 mg/kg/dia por VO (no máximo 80 mg/dia), mantendo-se essa dose por 6 a 8 semanas; se houver controle da doença, iniciar diminuição gradual da dose, reduzindo-se até 20% da dose vigente a cada 4 semanas até atingir 10 mg/dia. Manter corticoterapia conforme evolução clínica até completar 9 a 12 meses de tratamento. Nos casos refratários ou recidivantes, seu uso poderá exceder 12 meses. Em caso de recidiva durante a redução de dose, retornar à mínima dose efetiva e adicionar AZA ou MTX (ou ajustar as doses desses medicamentos, se já em uso).

- Metilprednisolona (pulsoterapia): administrar 1.000 mg por via IV ao longo de 1 hora por 3 dias consecutivos; repetir mensalmente conforme resposta terapêutica. Para



pacientes pediátricos, a dose é de 30 mg/kg, chegando ao máximo 1.000 mg ao dia, também por 3 dias consecutivos.

- Azatioprina: iniciar com 50 mg/dia, por VO, aumentando 50 mg quinzenalmente até a dose total de 2-3 mg/kg/dia. Para crianças, iniciar com dose 0,5 mg/kg/dia com mesmo alvo que os adultos.

- Metotrexato: iniciar com 15 mg/semana por VO, subcutânea, intramuscular ou IV, podendo ser aumentada até 25 mg/semana. Nos pacientes pediátricos, a dose é de 15 mg/m²/semana. Necessário associar ácido fólico 5-10 mg/semana 2 dias após o uso do metotrexato em adultos e 1 mg/dia em crianças.

-Ciclosporina: iniciar com 3-5 mg/kg/dia divididos em duas doses, tanto em crianças como adultos, podendo-se aumentar até a dose máxima de 6 mg/kg/dia.

- Ciclofosfamida: administrar 300 a 800 mg/m² por via IV a cada 4 semanas.

- Imunoglobulina humana: 1 g/kg/dia por 2 dias ou 0,4 g/kg/dia por 5 dias, com dose máxima de 70 g, repetidas mensalmente por 3 a 6 meses em adultos. Para crianças, a dose de 1 g/kg/dia por 2 dias deve ser realizada a cada 2 semanas inicialmente até completar 5 doses e posteriormente mantida mensalmente por até 2 anos.

- Hidroxicloroquina: 400 mg/dia, por VO.

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO -CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Não existe um período estabelecido para a duração do tratamento. Após se controlar a doença de acordo com os objetivos citados, as doses dos fármacos podem ser diminuídas gradualmente, sob monitorização sistemática da atividade de doença. Inicialmente, sugere-se diminuir a dose da prednisona ou metilprednisolona visando controle da doença, devido aos efeitos adversos associados aos GC. Posteriormente, e com a manutenção dos parâmetros clínicos e laboratoriais, pode-se tentar a redução da dose dos imunossupressores lentamente e em intervalos mensais ao longo de aproximadamente 6 meses (17, 18).

7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora da força muscular;
- Prevenção de desenvolvimento de complicações extramusculares;



- Controle das manifestações cutâneas na DM.

8. MONITORIZAÇÃO

Sugere-se a monitorização periódica da força muscular no quadríceps, deltoídes e flexores do pescoço, bem como das enzimas musculares. As enzimas mais comumente utilizadas são CPK, aldolase, LDH, AST/TGO e ALT/TGP. A melhora clínica tem maior valor na avaliação da resposta terapêutica do que as enzimas musculares séricas. Ajustes nas doses do GC com o objetivo de normalizá-las podem determinar doses cumulativas desnecessariamente aumentadas (5).

Além da triagem de doenças infecciosas previamente ao seu início, a toxicidade dos imunossupressores deve ser cuidadosamente monitorizada:

- Prednisona e metilprednisolona: solicitar glicemia de jejum, potássio, perfil lipídico, densitometria óssea e aferição da pressão arterial no início do tratamento. Pacientes devem receber suplementação diária de cálcio (1.500 mg/cálcio elementar), vitamina D3 (400-800 UI) ou bifosfonatos de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para Osteoporose. Reavaliar anualmente o perfil lipídico e densitometria óssea.

- Azatioprina: solicitar hemograma e plaquetas, testes de função hepática (fosfatase alcalina, AST/TGO e ALT/TGP) quinzenalmente até o terceiro mês e, após, mensalmente. A AZA deve ser suspensa ou ter a dose reduzida em pacientes que desenvolvem leucopenia (contagem de leucócitos menor que $4.000/\text{mm}^3$), trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que $150.000/\text{mm}^3$) ou elevação de transaminases e fosfatase alcalina em qualquer nível.

- Metotrexato: devem ser solicitadas provas de função hepática (AST/TGO e ALT/TGP), hemograma, contagem de plaquetas, ureia e creatinina séricos antes do início do tratamento, e mensalmente nos primeiros 6 meses e, após, a cada 2 a 3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica. Se houver elevação de transaminases de duas vezes o valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas e então reavaliado, com nova aferição de enzimas hepáticas. Consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento com MTX. Diminuição da contagem de leucócitos ou de plaquetas necessita redução da dose do MTX. Também deve-se diminuir a dose se



houver o surgimento de úlceras orais ou estomatite. Em caso de insuficiência renal aguda (caracterizada como o aumento mínimo de 0,3 mg/dL da creatinina sérica basal ou 150-200% do seu valor basal associada ou não a uma diurese < 0,5 mL/kg/h por 6 horas) suspender o medicamento (27). Tosse e dispneia devem ser avaliadas com raio-X de tórax e testes de função pulmonar devido ao potencial risco de pneumonite; portanto, o medicamento deve ser usado com cautela em pacientes pneumopatas. Sintomas como náuseas e vômitos respondem à redução da dose do MTX ou incremento da dose semanal de ácido fólico. Pode ser utilizado antiemético ou ingestão com as refeições para tentar diminuir esses sintomas. As causas mais comuns de toxicidade aguda do MTX são a insuficiência renal aguda e a administração concomitante de sulfametoxazol-trimetoprim. A associação de ácido fólico (5-10 mg/semana) após 24-48 horas da última dose pode minimizar os efeitos adversos. É contraindicado o uso de MTX em pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, supressão da medula óssea e em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo anticoncepção.

- Ciclofosfamida: solicitar hemograma, plaquetas e exame comum de urina com microscopia 10-14 dias após cada infusão. Redução da dose da ciclofosfamida poderá ser necessária em caso de leucopenia inferior a 4.000/mm³. No surgimento de hematúria, a hipótese de cistite hemorrágica deverá ser considerada, assim como sua investigação. Além da imunossupressão com conseqüente aumento de risco de infecções, aumento de risco de neoplasias, infertilidade, toxicidade hematológica e cistite hemorrágica são outros eventos adversos potenciais. Para prevenir esta última, se recomenda hidratação vigorosa, e se sugere a administração de MESNA IV ou VO (1 mg para cada mg de ciclofosfamida) dividida em três doses: 30 minutos antes da infusão, 30 minutos após a infusão e 4 horas após o término da infusão.

-Imunoglobulina humana: pacientes devem ser monitorados quanto a reações infusionais. Dentre outros eventos descritos, citam-se meningite asséptica, insuficiência renal, hiperproteinemia, edema pulmonar e eventos trombóticos.

-Ciclosporina: monitorizar pressão arterial sistêmica e função renal (creatinina) antes do início do tratamento e repetir a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. Se houver o desenvolvimento de hipertensão, deve ser realizada redução de 25% a 50% da dose de ciclosporina;



persistindo hipertensão após essa redução, o tratamento deve ser descontinuado. Também perfil lipídico e eletrólitos séricos, em especial potássio (devido ao risco de hipercalemia), devem ser avaliados periodicamente. Na ocorrência de hipercalemia, considerar interrupção do medicamento e uso de antilipemiantes para controle do perfil lipídico. Ciclosporina está contraindicada em pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade. Seu perfil de toxicidade restringe sua utilização.

- Hidroxicloroquina: deve ser realizado exame oftalmológico no início do tratamento e a cada 6-12 meses. Dosagem de enzimas musculares (CPK e aldolase) está indicada nos casos com suspeita de miopatia. Em caso de evidência de maculopatia na avaliação oftalmológica ou suspeita de miopatia, o medicamento deverá ser suspenso.

9. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexiste uma duração de tratamento predeterminada. O seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica e as alterações detectadas à monitorização da toxicidade dos medicamentos.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se que os pacientes sejam atendidos em serviços especializados em reumatologia ou clínica médica. 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 dos medicamentos prescritos e dispensados, a adequação de uso e o acompanhamento pós-tratamento.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Sugere-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.



12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(7):344-7.
2. Oddis CV, Rider LG, Reed AM, Ruperto N, Brunner HI, Koneru B, et al. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2607-15.
3. Brenol CV, Xavier RM. Semiologia do sistema locomotor. In: Exame clínico - consulta rápida. Barros E, Albuquerque GC, Pinheiro CTS, Czepielewski MA, editors. Porto Alegre: ArtMed; 2004. p. 510.
4. Firestein GS, Kelley WN. *Kelley's textbook of rheumatology.* Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009.
5. Miller ML, Rudnicki SA. Initial treatment of dermatomyositis and polymyositis in adults [Internet]. UpToDate; 2009 [acesso em 18 mai 2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults>.
6. Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(1):35-42.
7. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol.* 2001;28(10):2230-7.
8. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(8):403-7.
9. Reichlin M, Arnett FC Jr. Multiplicity of antibodies in myositis sera. *Arthritis Rheum.* 1984;27(10):1150-6.
10. Gunawardena H, Z.E B, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(6):607-12.
11. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2001;134(12):1087-95.



12. Miller M, Rudnicki S. Initial treatment of dermatomyositis and polymyositis in adults [Internet]. UpToDate; 2015 [acesso em 21 set 15]. Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults>.
13. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):768-77.
14. Alexanderson H, Stenstrom CH, Jenner G, Lundberg I. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(5):295-301.
15. Escalante A, Miller L, Beardmore TD. Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1993;20(8):1340-4.
16. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:Cd003643.
17. Hengstman GJ, van den Hoogen FH, van Engelen BG. Treatment of the inflammatory myopathies: update and practical recommendations. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(7):1183-90.
18. Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. 1993;94(4):379-87.
19. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB, Gordon P. WITHDRAWN: Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD003643.
20. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980;92(3):365-9.
21. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum*. 1981;24(1):45-8.
22. Vencovský J1, Jarosová K, Macháček S, Studýnková J, Kafková J, Bartůnková J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(2):95-102.



23. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum.* 1998;41(3):392-9.
24. Saito E, Koike T, Hashimoto H, Miyasaka N, Ikeda Y, Hara M, et al. Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 2008;18(1):34-44.
25. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1993-2000.
26. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):467-74.
27. Yu L, dos Santos BF, Burdmann EA, Suassuna JH, Batista BP. Diretrizes da AMB e Sociedade Brasileira de Nefrologia para insuficiência renal aguda [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN); 2007 [acesso em 04 fev 2015]. Disponível em: http://sbn.org.br/app/uploads/Diretrizes_Insuficiencia_Renal_Aguda.pdf
28. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(1):124-30.
29. Ang GC, Werth VP. Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. *Arch Dermatol.* 2005;141(7):855-9.
30. Woo TY, Callen JP, Voorhees JJ, Bickers DR, Hanno R, Hawkins C. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(4):592-600.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, METOTREXATO, HIDROXICLOROQUINA, 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) **azatioprina, metotrexato, hidroxicloroquina, ciclosporina e imunoglobulina humana**, indicados para o tratamento da **dermatomiosite e polimiosite**.

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:

- melhora da força muscular;
- prevenção do desenvolvimento de complicações extramusculares;
- controle das manifestações da pele na dermatomiosite.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso dos medicamentos 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;

- há riscos para a azatioprina durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior que os riscos, e isso deve ser discutido com seu médico;

- os efeitos adversos mais comumente relatados para os medicamentos são:

- para azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar e pressão baixa;



- para metotrexato: convulsões, confusão mental, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas e furúnculos, alergias de pele, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele, formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), náuseas, vômitos, perda de apetite, inflamação na boca, úlceras de trato gastrointestinal, problemas no fígado, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, problemas nos rins, problemas nos pulmões, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções;

- para hidroxicloroquina: diminuição das células brancas do sangue, dores de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, cólicas, problemas na pele, coceiras, irritabilidade, nervosismo, psicose, convulsões, fraqueza, perda de peso, perda de apetite, problemas visuais, perda e descoloração dos cabelos, pigmentação de mucosas, diminuição da audição, sensibilidade à luz;

- para 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, náuseas, 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;

- para imunoglobulina humana: dor de cabeça, calafrios, febre, e reações no local de aplicação da injeção, incluindo dor, coceira e vermelhidão. Problemas renais que incluem aumento de creatinina e ureia no sangue, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser assistido, 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

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

() azatioprina

() metotrexato

() hidroxicloroquina

() 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: _____		

Nota: A administração endovenosa de metilprednisolona e de ciclofosfamida é compatível, respectivamente, com os procedimentos - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO) e 0303020024 - PULSOTERAPIA II (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.