



6) Força Sindical - FS
7) Associação Nacional de Travestis e Transexuais do Brasil - ANTRA
8) Conselho Federal de Psicologia - CFP
9) Conselho Federal de Nutricionistas - CFN
10) Federação Interestadual dos Farmacêuticos - FEIFAR
Art. 2º Poderão ser convidados representantes de instituições, das entidades e de áreas do Ministério da Saúde com atuação respectiva a temáticas tratadas pela CIADAIDS e que sejam imprescindíveis para o andamento dos trabalhos da Comissão.
Art. 3º Fica revogada a Resolução CNS no 382, de 14 de junho de 2007.
Art. 4º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

MARIA DO SOCORRO DE SOUZA
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 487, de 7 de agosto de 2013, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

ALEXANDRE ROCHA SANTOS PADILHA
Ministro de Estado da Saúde

RESOLUÇÃO Nº 489, DE 7 DE AGOSTO DE 2013

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Ducentésima Quadragésima Oitava Reunião Ordinária, realizada nos dias 6 e 7 de agosto de 2013, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, pela Lei no 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e pelo Decreto no 5.839, de 11 de julho de 2006, e

Considerando a necessidade de dotar a Comissão Intersetorial de Saúde do Idoso - CISID de representação institucional, condizente com as competências estabelecidas para as comissões intersetoriais deste colegiado, resolve:

Art. 1º Aprovar a reestruturação da Comissão Intersetorial de Saúde do Idoso - CISID, para o exercício do mandato de 2013 a 2015, com a composição de 12 (doze) titulares e 10 (dez) suplentes constituída da seguinte forma:

I - Titulares
Coordenador - Confederação Brasileira de Aposentados, Pensionistas e Idosos - COBAP
Coordenador-Adjunto - Sindicato Nacional dos Aposentados, Pensionistas e Idosos da Força Sindical - SINDINAPI
1) Associação Brasileira de Enfermagem - ABEn
2) Associação Brasileira de Autismo - ABRA
3) Associação Brasileira de Alzheimer e Doenças Similares - ABRAZ
4) Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional - COFFITO
5) Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS
6) Federação Nacional das Associações de Celíacos do Brasil - FENACELBRA
7) Federação Nacional dos Assistentes Sociais - FENAS
8) Secretaria de Atenção à Saúde - SAS/MS
9) Pastoral da Pessoa Idosa - PPI/CNBB
10) Sindicato Nacional dos Trabalhadores Aposentados, Pensionistas e Idosos - SINTAPI - CUT

II - Suplentes
1) Associação Brasileira dos Terapeutas Ocupacionais - ABRATO
2) Confederação Nacional dos Trabalhadores na Agricultura - CONTAG
3) Fórum de Presidentes dos Conselhos Distritais de Saúde Indígena - FPCONDISI
4) Sociedade Brasileira de Gerontologia e Geriatria - SBGG

5) Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS
6) Conselho Federal de Farmácia - CFF
7) Conselho Federal de Fonoaudiologia - CFFa
8) Ministério da Previdência Social - MPS
9) Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome - MDS

10) Ministério do Trabalho e Emprego - MTE
Art. 2º Poderão ser convidados representantes de instituições, das entidades e de áreas do Ministério da Saúde com atuação respectiva a temáticas tratadas pela CISID e que sejam imprescindíveis para o andamento dos trabalhos da Comissão.
Art. 3º Fica revogada a Resolução CNS no 378, de 14 de junho de 2007.
Art. 4º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

MARIA DO SOCORRO DE SOUZA
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 489, de 7 de agosto de 2013, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

ALEXANDRE ROCHA SANTOS PADILHA
Ministro de Estado da Saúde

RESOLUÇÃO Nº 490, DE 7 DE AGOSTO DE 2013

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Ducentésima Quadragésima Oitava Reunião Ordinária, realizada nos dias 6 e 7 de agosto de 2013, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, pela Lei no 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e pelo Decreto no 5.839, de 11 de julho de 2006, e

Considerando a necessidade de dotar a Comissão Intersetorial de Educação Permanente para o Controle Social no SUS - CIEPCSS de representação institucional, condizente com as competências estabelecidas para as comissões intersetoriais deste colegiado, resolve:

Art. 1º Aprovar a reestruturação da Comissão Intersetorial de Educação Permanente para o Controle Social no SUS - CIEPCSS, para o exercício do mandato de 2013 a 2015, com a composição de 12 (doze) titulares e 10 (dez) suplentes constituída da seguinte forma:

I - Titulares
Coordenador - Federação de Sindicatos de Trabalhadores Técnico-Administrativos em Instituições de Ensino Superiores do Brasil - FASUBRA

Coordenador-Adjunto - Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase - MORHAN

1) Associação Nacional de Educação Popular em Saúde - ANEPS;
2) Associação Brasileira de Ensino em Fisioterapia - ABENFISIO;

3) Coordenação das Organizações Indígenas da Amazônia Brasileira - COIAB;

4) Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS;

5) Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS;

6) Confederação Nacional dos Trabalhadores na Agricultura - CONTAG;

7) Movimento Popular de Saúde - MOPS;

8) Movimento Nacional de Luta contra a AIDS;

9) Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa - SGEPE/MS; e

10) Rede Unida.

II - Suplentes:
1) Direção Executiva Nacional dos Estudantes de Medicina - DENEM;

2) Federação Nacional dos Enfermeiros - FNE;

3) Pastoral da Criança - organismo de ação social da CNBB;

4) União Nacional dos Auditores do SUS - UNASUS;

5) Rede Nacional de Promoção e Controle Social das Lésbicas Negras- REDE SAPATÁ

6) Central Única dos Trabalhadores - CUT;

7) Organização Nacional de Cegos do Brasil - ONCB;

8) Federação Brasileira das Associações de Síndrome de Down - FBASD;

9) Federação Interestadual dos Farmacêuticos - FEIFAR; e

10) Federação Interestadual dos Odontologistas - FIO.

Art. 2º Poderão ser convidados representantes de instituições, das entidades e de áreas do Ministério da Saúde com atuação respectiva a temáticas tratadas pela CIEPCSS e que sejam imprescindíveis para o andamento dos trabalhos da Comissão.

Art. 3º Fica revogada a Resolução CNS no 411, de 12 de fevereiro de 2009.

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

MARIA DO SOCORRO DE SOUZA
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 490, de 7 de agosto de 2013, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

ALEXANDRE ROCHA SANTOS PADILHA
Ministro de Estado da Saúde

RESOLUÇÃO Nº 491, DE 7 DE AGOSTO DE 2013

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Ducentésima Quadragésima Oitava Reunião Ordinária, realizada nos dias 6 e 7 de agosto de 2013, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, pela Lei no 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e pelo Decreto no 5.839, de 11 de julho de 2006, e

Considerando a necessidade de dotar a Comissão Intersetorial de Alimentação e Nutrição - CIAN de representação institucional, condizente com as competências estabelecidas para as comissões intersetoriais deste colegiado, resolve:

Art. 1º Aprovar a reestruturação da Comissão Intersetorial de Alimentação e Nutrição - CIAN, para o exercício do mandato de 2013 a 2015, com a composição de 12 (doze) titulares e 10 (dez) suplentes constituída da seguinte forma:

I - Titulares
Coordenador - Associação Brasileira de Nutrição - ASBRAN

Coordenador-Adjunto - Federação Brasileira das Associações de Síndrome de Down - FBASD

1) Associação Brasileira de Saúde Coletiva - ABRASCO

2) Conselho Federal de Nutricionistas - CFN

3) Confederação Nacional da Indústria - CNI

4) Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS

5) Federação Nacional das Associações de Celíacos do Brasil - FENACELBRA

6) Federação Nacional dos Médicos Veterinários - FENAMEV

7) Fórum Nacional de Mulheres Negras - FNMN

8) Fórum de Presidentes de Conselhos Distritais de Saúde Indígena - FPCONDISI

9) Coordenação-Geral de Alimentação e Nutrição - CGAN/MS

10) Pastoral da Criança - organismo de ação social da CNBB

II - Suplentes

1) Associação Brasileira de Odontologia - ABO

2) Federação Nacional dos Psicólogos - FENAPSI

3) Confederação Nacional do Comércio de Bens, Serviços e Turismo - CNC

4) Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome - MDS

5) Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

6) Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

7) Força Sindical - FS

8) Confederação Nacional dos Trabalhadores na Agricultura - CONTAG

9) Ministério da Saúde

10) Conselho de Segurança Alimentar - CONSEA

Art. 2º Poderão convidados representantes de instituições, das entidades e de áreas do Ministério da Saúde com atuação respectiva a temáticas tratadas pela CIAN e que sejam imprescindíveis para o andamento dos trabalhos da Comissão.

Art. 3º Fica revogada a Resolução CNS no 373, de 14 de junho de 2007.

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

MARIA DO SOCORRO DE SOUZA
Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 491, de 7 de agosto de 2013, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

ALEXANDRE ROCHA SANTOS PADILHA
Ministro de Estado da Saúde

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1.310, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013

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

Considerando a Portaria nº 3432/GM/MS, de 12 de agosto de 1998, que estabelece critérios de classificação e cadastramento para as Unidades de Tratamento Intensivo;

Considerando a Portaria nº 598/GM/MS, de 23 de março de 2006, que define o fluxo para credenciamento de leitos de Unidade de Tratamento Intensivo, e

Considerando a avaliação técnica da Coordenação-Geral de Atenção Hospitalar do Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência desta Secretaria (CGHOSP/DAHU/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Fica habilitado o número de leitos da Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) Tipo II, do hospital a seguir relacionado:

MARANHÃO

CNPJ/CNES	Hospital	Nº leitos
02.973.240/0008-74 2458292	Hospital Presidente Vargas - São Luís/MA	
26.01 ADULTO		10

Art. 2º A referida unidade poderá ser submetida à avaliação por técnicos da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS), e, no caso de descumprimento dos requisitos estabelecidos na Portaria nº 3.432/GM/MS, de 12 de agosto de 1998, terá suspenso o efeito de seu cadastramento.

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

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PORTARIA Nº 1.317, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a asma no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

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

Considerando as atualizações bibliográficas feitas após a Consulta Pública nº 31/SAS/MS, de 26 de agosto de 2010 e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas consequentemente publicado em Portaria; e



etária previna o desenvolvimento de asma no futuro.(14-16) Sintomas agudos são tratados com broncodilatadores de curta ação. Os agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação (B2LA) não são recomendados no tratamento de asma em menores de 5 anos, por faltarem evidências conclusivas de eficácia e segurança.(17,18) Especial atenção deve ser dada à técnica inalatória, verificando-se a indicação de uso de máscaras acopladas a espaçadores.(3)

Asma ocupacional - A anamnese deve incluir questões sobre exposição a agentes químicos, físicos e poeira orgânica, a fim de identificar possíveis causas de asma ocupacional. O ambiente de trabalho pode desencadear ou agravar asma preexistente. Parecer de especialista em medicina do trabalho pode ser útil para melhor caracterização das exposições e definição de medidas visando a reduzir os riscos ocupacionais. Do ponto de vista do tratamento medicamentoso, corticosteróides inalatórios são também a primeira escolha no tratamento da asma persistente relacionada à ocupação.(2)

Asma em gestantes - Em cerca de um terço das mulheres asmáticas ocorre piora dos sintomas de asma na gestação. O tratamento da asma na gravidez segue os mesmos princípios gerais, sendo os medicamentos convencionais (broncodilatadores beta-2 adrenérgicos e corticosteróides) considerados seguros. Os corticosteróides inalatórios são a primeira escolha para o tratamento da asma persistente também em grávidas. Corticosteróides sistêmicos devem ser evitados, principalmente no primeiro trimestre, por estarem associados a aumento do risco para malformações congênitas.(1-3,19)

8 Tratamento
O objetivo do tratamento da asma é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e melhora ou estabilização da função pulmonar. Isso pode ser atingido na maior parte dos casos, devendo o tratamento incluir, obrigatoriamente, medidas não farmacológicas (medidas educativas, controle de fatores desencadeantes/agravantes), indicadas em todos os casos, e farmacoterapia, conforme indicado.

8.1 Tratamento não medicamentoso

A educação do paciente é parte fundamental da terapêutica da asma e deve integrar todas as fases do atendimento ambulatorial e hospitalar. Deve-se levar em conta aspectos culturais e abranger aspectos de conhecimento da doença, incluindo medidas para redução da exposição aos fatores desencadeantes, e adoção de plano de autocuidado baseado na identificação precoce dos sintomas.(1,3,20,21)

Em todos os casos, recomenda-se a redução da exposição a fatores desencadeantes, incluindo alérgenos/irritantes respiratórios (tabagismo) e medicamentos.A cada consulta, o paciente deve receber orientações de auto-cuidado, plano escrito para exacerbações e ser agendado para reconsulta conforme a gravidade apresentada (quadros 2 e 3).

8.2 Tratamento medicamentoso

Tratamento medicamentoso inicial

A base do tratamento medicamentoso da asma persistente, em consonância com o conhecimento atual da fisiopatologia, é o uso continuado de medicamentos com ação anti-inflamatória, também chamados controladores, sendo corticosteróides inalatórios os principais deles. Aos controladores se associam medicamentos de alívio, com efeitobroncodilatador. A via inalatória é sempre preferida, para o que se faz necessário o treinamento dos pacientes quanto à utilização correta de dispositivos inalatórios. O ajuste da terapêutica deve visar o uso das menores doses necessárias para a obtenção do controle da doença, com isso reduzindo o potencial de efeitos adversos e os custos. (1-3)

A conduta inicial do paciente sem tratamento adequado prévio considera a gravidade da doença (Quadro 1), definida a partir do perfil de sintomas atual, histórico clínico e avaliação funcional.

Na asma intermitente, o tratamento medicamentoso é direcionado para o alívio imediato dos eventuais sintomas decorrentes de obstrução, indicando-se broncodilatadores de curta ação (B2CA) para uso conforme necessidade.(2,22)

Na asma persistente, o tratamento medicamentoso volta-se para a supressão da inflamação. Para isso são usados medicamentos ditos "controladores", sendo os corticosteróides inalatórios melhor avaliados e com maior evidência de benefício para esse fim, tanto em adultos como em crianças. O uso regular de corticosteróide inalatório é eficaz para a redução de sintomas e exacerbações, bem como para melhora da função pulmonar. Os B2CA são indicados para sintomas agudos, conforme necessidade. Casos não adequadamente controlados com a terapêutica inicial podem necessitar de associações de medicamentos.(1,23,24)

Nas exacerbações moderadas ou graves, além de B2CA e corticosteróides inalatórios recomenda-se curso de corticoterapia oral para a obtenção do estado de controle, e seguimento da terapêutica antiinflamatória com corticosteróide inalatório. Indicação de atendimento hospitalar é feita com base na avaliação de gravidade e perfil de risco.(1-3)

Quadro 2 - Tratamento da asma - Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio adequado para a gravidade

CLASSIFICAÇÃO INICIAL DA GRAVIDADE	CONDUTA FARMACOLÓGICA	CONDUTA NÃO FARMACOLÓGICA
INTERMITENTE	Agonista beta-2 adrenérgico de curta ação (B2CA) para alívio conforme necessidade.	<p>Treinar técnica inalatória.</p> <p>Prescrever aerocâmaras conforme adequado; considerar espaçadores artesanais.</p> <p>Explicar sinais de alerta (sintomas de piora, aumento do uso de medicamento de alívio).</p> <p>Atenção para efeitos adversos; informar doses máximas diárias.</p> <p>Fornecer programa escrito de auto-cuidado/plano para crises.</p> <p>Monitorizar função pulmonar (*)</p> <p>Avaliar controle regularmente (mínimo a cada 6 meses).</p>

PERSISTENTE		
Leve	Corticosteróide inalatório (CI) em dose média. Para alívio, B2CA conforme necessidade.	Todos acima. Reforçar necessidade de uso regular diário de medicamento controlador.
Moderada	CI em dose média a alta. Para alívio, B2CA conforme necessidade.	Todos acima Indicar acompanhamento com especialista (pneumologista)
Grave	CI em dose alta. Para alívio, B2CA conforme necessidade. Associar B2LA 1-2 x/dia.	Todos acima. Reavaliação médica em 3-4 semanas.
Exacerbação	Considerar curso de corticosteróide oral por cerca de 7 dias mais broncodilatadores de curta ação e fazer seguimento da terapêutica antiinflamatória com CI; B2LA não devem ser usados para tratar crises graves.	Avaliar a indicação de atendimento hospitalar. Iniciar medicamento controlador (CI) em dose alta logo que possível, reajustando conforme controle.

(*)Espirometria no mínimo anualmente, a partir dos 5 anos.

Tratamento de manutenção

A classificação de gravidade avaliada em uma consulta inicial pode ser modificada durante o acompanhamento, após a introdução de medidas terapêuticas. O conceito de controle leva em conta a evolução clínica e tratamento necessário para remissão e estabilização dos sinais e sintomas.(2,3,25,26)

A asma é dita controlada quando todos os seguintes itens são observados:

Não há sintomas diários (ou dois ou menos/semana).

Não há limitações para atividades diárias (inclusive exercícios)

Não há sintomas noturnos ou despertares decorrentes de asma.

Não há necessidade de uso de medicamentos de alívio.

A função pulmonar (VEF1) é normal ou quase normal.

Não ocorrem exacerbações.

O controle é avaliado a cada retorno do paciente. Na ausência de controle, deve-se considerar má adesão, inadequação da técnica inalatória, presença de fatores agravantes, falta de percepção/atenção a sintomas, ou mesmo diagnóstico equivocado. A má adesão foi apontada em estudo brasileiro como o principal fator contribuinte para a falta de controle em asmáticos graves, estando presente em 68% dos casos não controlados(12). A percepção de sintomas pelo paciente deve ser avaliada e discutida, pois tem efeito na adesão e na implementação de planos de auto-cuidado. Também a técnica de uso de dispositivos inalatórios e a devida utilização de aerocâmaras ou espaçadores devem ser revistas a cada retorno, pois são essenciais para o sucesso terapêutico.(3)

Após a análise de causas da falta do controle, julgando-se adequado proceder ao incremento da terapêutica, deve-se fazê-lo considerando as recomendações no Quadro 3.

Quadro 3 - Tratamento de Manutenção baseado no grau de controle (*)

AVALIAÇÃO DO CONTROLE	CONDUTA FARMACOLÓGICA	MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS
Asma controlada	Manter tratamento; Considerar redução gradual após a estabilização clínica e funcional por pelo menos 3-6 meses (mínimo 6 meses) de controle se asma moderada ou grave), iniciando-se pelos últimos medicamentos introduzidos: - se corticosteróide inalatório (C) associado com agonista beta-2 adrenérgico de longa ação (B2LA), reduzir a dose deste, se possível até passar para CI isolado (a); - se CI em dose elevada reduzir para dose média.	Reforçar aspectos de educação em asma. Reavaliar controle em 6 meses, ou em 3 meses se realizada redução de dose ou retirada (b). Monitorizar função pulmonar anualmente (b).
Parcialmente controlada ou não controlada	Excluídos fatores de descompensação potencialmente tratáveis com medidas específicas isoladas (má adesão/má técnica inalatória, intolerância, exposição a fatores desencadeantes, etc.), aumentar medicamentos controladores da seguinte forma: Se CI isolado prévio: considerar aumento isolado de dose até faixa média-alta, especialmente em crianças até 5 anos (d), ou adicionar B2LA 1-2 vezes/dia; Se CI com B2LA em uso regular, as seguintes opções são recomendadas, podendo ser empregadas de forma isolada ou em associação: - aumento da dose de CI, levando em conta dose máxima diária; - utilizar B2LA também para alívio (f); - corticoterapia oral em dose mínima efetiva.	Revisar adesão, técnica inalatória, e tolerância ao tratamento (c). Identificar e tratar fatores desencadeantes ou agravantes. Antes de cada modificação terapêutica, avaliar qualidade de vida e relação risco-benefício. Excluir outros diagnósticos. Monitorizar função pulmonar (e). Monitorizar efeitos adversos (g). Considerar acompanhamento psicológico e fisioterapia respiratória. Reavaliar controle em 4-6 semanas. Na falta de controle durante 6 meses com terapêutica otimizada: encaminhar para especialista (pneumologista; se sinais e sintomas alérgicos não controlados, considerar também alergologista).
Exacerbação	Condutas apropriadas para a ocorrência: corticoterapia oral e broncodilatador de curta ação. Considerar como asma não controlada.	Avaliar necessidade de atendimento hospitalar. Manter corticoterapia inalatória sempre que possível. Agendar reavaliação conforme gravidade da exacerbação.

(*) Adaptado de: Global Initiative for Asthma 2008(1).

(a)Cautela: suspensão do B2LA pode se associar a deterioração e perda do controle(27).

(b)Espirometria no mínimo anualmente a partir dos 5 anos. (c) A adaptação do paciente ao dispositivo inalatório também é determinante para a adesão e efetividade terapêutica.

(d) Ver item Casos especiais - Asma em pré-escolares.

(e) Além de espirometria, considerar também medir pico de fluxo expiratório matinal na asma grave.

(f) B2LA para alívio (adultos): não ultrapassar 48 mcg/dia.

(g)Avaliação oftalmológica, da glicemia e para osteoporose em caso de uso de corticoterapia sistêmica prolongada; em crianças: monitorizar o crescimento.

Após cada modificação do esquema na asma parcialmente controlada ou não controlada, o controle obtido deve ser reavaliado em 4-6 semanas, ou a cada 6 meses, na asma controlada. A cada etapa, reavaliar o tipo, as doses, a eficácia, a tolerabilidade e a adesão aos medicamentos prescritos anteriormente.

Uma vez obtido o controle da asma por mais de três meses (ou seis meses, em casos graves), procede-se à redução lenta e gradual de doses e medicamentos (reduzir broncodilatadores, por último a dose de corticosteróide inalatório - CI), mantendo-se o tratamento mínimo necessário para o controle. Caso se opte por redução de doses/medicamentos o controle da asma deve ser reavaliado no mínimo a cada três meses.(2,27)

Pacientes com falta de controle após seis meses de terapêutica otimizada, ou com comorbidades que repercutem na evolução clínica ou resposta ao tratamento, ou ainda com efeitos adversos que dificultam o seguimento do tratamento conforme preconizado neste Protocolo, devem ser direcionados para serviço especializado no tratamento de asma.

A seguir serão descritas as características dos medicamentos controladores e de alívio.

A) MEDICAMENTOS CONTROLADORES

Corticosteróides inalatórios (CI)

Os corticosteróides inalatórios (CI) são os mais eficazes anti-inflamatórios para tratar asma crônica sintomática, em adultos e crianças. Várias revisões sistemáticas com meta-análises têm avaliado sua eficácia comparativamente com antileucotrienos na asma crônica em adultos e crianças, e os resultados têm apontado para superioridade dos CI tanto em melhora da função pulmonar e da qualidade de vida, como na redução de sintomas e de exacerbações.(28-32)

O benefício dos CI na asma é considerado um efeito de classe, e diferenças na potência individual de cada fármaco não necessariamente se traduz em maior eficácia clínica. A curva de dose resposta dos CI na asma apresenta um platô, acima do que incrementos na dose não se refletem em melhora clínica ou funcional. Tal platô não ocorre para efeitos adversos sistêmicos. O índice terapêutico começa a declinar a partir de um limiar de doses equivalente a 400mcg/dia de budesonida em crianças e 800-1.000mcg/dia de budesonida ou beclometasona em adultos.(33-35) A deposição pulmonar dos corticosteróides é influenciada pelo dispositivo inalatório utilizado, pela técnica inalatória, pelo tipo de propelente (no caso dos aerossóis) e pelo tipo de corticosteróide. Pacientes com asma grave podem ter menor deposição pulmonar decorrente de obstrução de vias aéreas inferiores. Essa deposição é o principal determinante da biodisponibilidade sistêmica do fármaco, pois a absorção diretamente a partir do tecido pulmonar não sofre metabolismo hepático de primeira passagem.(3,36)

A ciclesonida apresenta maior custo e não demonstrou benefício clinicamente significativo em termos de eficácia e segurança em relação às alternativas anteriormente disponíveis, sendo o principal benefício a redução de efeitos adversos locais. No entanto, não dispensa uso de espaçadores.(33)

Corticosteróides sistêmicos (CS)

Ao contrário dos casos de asma leve, pacientes com asma grave frequentemente necessitam de cursos de corticoterapia sistêmica e, em muitos casos, a adição de corticosteroide oral se faz necessária para obtenção do melhor estado de controle. Corticosteróides por via oral, usados por curto período, podem também ser efetivos no tratamento de crises de rinite alérgica com intenso bloqueio nasal. Os corticosteróides sistêmicos mais usados são prednisona e prednisolona, os quais apresentam meia-vida intermediária e menor potencial para efeitos adversos.(2,37)

Agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação (B2LA)

Salmeterol e formoterol são agonistas dos receptores beta-2 adrenérgicos, cujo efeito broncodilatador persiste por até 12 horas. O início de ação do formoterol se dá em menos de 5 minutos, enquanto o salmeterol demora cerca de 20 minutos para agir, de forma que este não é indicado para alívio rápido de sintomas. O salmeterol é o mais seletivo de todos os agonistas beta-2, dado ser o menos potente na estimulação dos receptores beta-1 cardíacos, no entanto ambos são considerados semelhantes do ponto de vista de segurança no tratamento da asma.(18,38)

O maior volume de evidências em relação ao benefício dos B2LA na asma se origina de estudos avaliando seu desempenho como terapêutica de adição em pacientes ambulatoriais, clinicamente estáveis, sem controle sintomático adequado com a terapêutica anterior (principalmente corticosteróide inalatório em dose baixa a média). (39) Em adultos, a adição de B2LA como segundo medicamento controlador (segunda linha) produz melhora mais rápida na função pulmonar em pacientes com asma moderada não adequadamente controlada com doses baixas ou médias de CI do que duplicar a dose deste.(23,40-44) Já em crianças com asma não controlada com corticóide inalatório em doses baixas, a duplicação da dose do CI deve ser considerada inicialmente, especialmente em menores de 5 anos, faixa etária em que os B2LA são pouco estudados.(17,45-50)

Em adultos, o formoterol mostrou-se efetivo no tratamento de manutenção de asma persistente em esquema de doses fixas mais uso se necessário (alívio de dispneia) em associação com corticóide inalatório.(48,51,52)



Pacientes com asma parcialmente controlada, não controlada ou exacerbada devem ser consultados por pneumologista e, especialmente nas duas últimas condições, atendidos em serviços especializados em Pneumologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Ressalta-se a importância da monitorização do tratamento destes pacientes pela morbidade associada à doença e necessidade de controle dos efeitos adversos dos medicamentos. Avaliação contínua da adesão e da resposta ao tratamento deve ser realizada por equipe multidisciplinar. A realização de exames conforme indicados no item 5 (Critérios de Inclusão no Protocolo) é fundamental para dispensação dos medicamentos.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais ao uso de medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008 Jan;31(1):143-78.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras no Manejo da Asma *J Bras Pneumol*. 2006;32(Suppl 7):S447-S74.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2012;38(1).
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr* 2006;82(5):341-6.
- Ministério da Saúde do Brasil. DATASUS [homepage internet]. Ministério da Saúde - BR.; [10/03/2010]; Available from: www.datasus.gov.br.
- Jardim JR. Pharmacological economics and asthma treatment. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):iv-vi.
- Ponte E, Franco RA, Souza-Machado C, Cruz AA. Impacto de um programa para o controle da asma grave na utilização de recursos do Sistema Único de Saúde *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):15-9.
- Serra-Batles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Bruges J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998 Dec;12(6):1322-6.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2002;28(3).
- Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2013;68(5):569-79.
- Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Blecker ER, Borish L. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov;116(5):970-5.
- Araújo ACS, Ferraz E., Borges M.C., Terra Filho J., Vianna E. O. Investigação de fatores relacionados à asma de difícil controle. *J Brasil Pneumol*. 2007;33(5):495-501.
- Zheng X, Guan W, Zheng J, Ye P, Liu S, Zhou J, et al. Smoking influences response to inhaled corticosteroids in patients with asthma: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2012 Nov;28(11):1791-8.
- Banasik NC. Childhood asthma practice guideline part three: update of the 2007 National Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The National Asthma Education and Prevention Program. *J Pediatr Health Care*. 2009 Jan-Feb;23(1):59-61.
- Fischer GB, Camargos PA. Paediatric asthma management in developing countries. *Paediatr Respir Rev*. 2002 Dec;3(4):285-91.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006 May 11;354(19):1985-97.
- Cates Christopher J, Oleszczuk M, Stovold E, Wieland LS. Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2012; (10): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010005.pub2/abstract>.
- Kemp J, Armstrong L, Wan Y, Alagappan VK, Ohlsson D, Pascoe S. Safety of formoterol in adults and children with asthma: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Jul;107(1):71-8.
- Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J*. 2005 Apr;25(4):731-50.
- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD001005.
- Gibson PG, Ram FS, Powell H. Asthma education. *Respir Med*. 2003 Sep;97(9):1036-44.
- Walters EH, Walters J. Inhaled short acting beta2-agonist use in asthma: regular vs as needed treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(4):CD001285.
- Adachi M, Kohno Y, Minoguchi K. Step-down and step-up therapy in moderate persistent asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001 Jan-Mar;124(1-3):414-6.

- Kankaanranta H, Lahdensuo A, Moilanen E, Barnes PJ. Add-on therapy options in asthma not adequately controlled by inhaled corticosteroids: a comprehensive review. *Respir Res*. 2004;5:17.
- Australia. NAC. Asthma Management Handbook 2006: National Asthma Council Australia Ltd. ACN 058 044 634; 2006.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 1;180(1):59-99.
- Brozek JL, Kraft M, Krishnan JA, Cloutier MM, Lazarus SC, Li JT, et al. Long-acting beta2-agonist step-off in patients with controlled asthma. *Arch Intern Med*. 2012 Oct 8;172(18):1365-75.
- Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD002738.
- Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. [database on the Internet]. John Wiley & Sons, Ltd.; . 2004.
- Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):2007-11.
- Yang D, Luo H, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Comparison of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists in adolescents and adults with mild to moderate asthma: a meta-analysis. *Clin Respir J*. 2013 Jan;7(1):74-90.
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2010 May;95(5):365-70.
- Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD007031.
- Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical dose-response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. *Thorax*. 2004 Jan;59(1):16-20.
- Nielsen LP, Dahl R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma. A dose-range comparison between fluticasone propionate and budesonide, measuring their effect on bronchial hyperresponsiveness and adrenal cortex function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2053-7.
- Toogood JH, White FA, Baskerville JC, Fraher LJ, Jennings B. Comparison of the antiasthmatic, oropharyngeal, and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through a pressurized aerosol plus spacer or the Turbuhaler dry powder inhaler. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Feb;99(2):186-93.
- Fuchs SC, Faccin CS, Fischer GB. Asma. In: Duncan BS, ML., editor. *Medicina Ambulatorial: Condutas de Medicina Ambulatorial Baseadas em Evidências*. 3a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 753-69.
- Cates Christopher J, Lasserson Toby J. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2010; (1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007694.pub2/abstract>.
- Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD005307.
- Condemni JJ, Goldstein S, Kalberg C, Yancey S, Emmett A, Rickard K. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. *Salmeterol Study Group. Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999 Apr;82(4):383-9.
- Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet*. 1994 Jul 23;344(8917):219-24.
- Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD005533.
- van Noord JA, Schreurs AJ, Mol SJ, Mulder PG. Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. *Thorax*. 1999 Mar;54(3):207-12.
- Hartling L, Bond K, Vandermeer B, Seida J, Dryden DM, Rowe BH. Applying the risk of bias tool in a systematic review of combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids for persistent asthma. *PLoS One*. 2011;6(2):e17242.
- Boluyt N, Rottier BL, de Jongste JC, Riemstra R, Vrijlandt EJ, Brand PL. Assessment of controversial pediatric asthma management options using GRADE. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e658-68.
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting beta2-agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e650-7.
- Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. *Am J Med*. Apr;123(4):322-8 e2.
- Edwards SJ, von Maltzahn R, Naya IP, Harrison T. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2010 Apr;64(5):619-27.

- Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):CD005533.
- McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, Mosholder AD, Murphy D. Age and risks of FDA-approved long-acting beta(2)-adrenergic receptor agonists. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1147-54.
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 15;171(2):129-36.
- Chapman KR, Barnes NC, Greening AP, Jones PW, Pedersen S. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. *Thorax*. 2010 Aug;65(8):747-52.
- Chauhan Bhupendrasinh F, Ben Salah R, Ducharme Francine M. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2013; (10): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009585.pub2/abstract>.
- Ducharme Francine M, Lasserson Toby J, Cates Christopher J. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2011; (5): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003137.pub4/abstract>.
- Adams KS, Lowe DK. Tiotropium for adults with inadequately controlled persistent asthma. *Ann Pharmacother*. 2013 Jan;47(1):117-23.
- National Heart Lung Blood Institute. Global Initiative for Asthma (GINA) [Homepage in the internet]. 2008 [25/02/2010]; Available from: <http://www.ginasthma.org>.
- Treatment of acute exacerbations of asthma in adults [database on the Internet]2009 [cited 10/03/2010].
- Cates Christopher J, Welsh Emma J, Rowe Brian H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2013; (9): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000052.pub3/abstract>.
- Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD004109.
- Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD009611.
- Chauhan Bhupendrasinh F, Chartrand C, Ducharme Francine M. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2013; (2): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009611.pub3/abstract>.
- Welsh Emma J, Cates Christopher J. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2010; (9): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008418.pub2/abstract>.
- Busse WW, Chervinsky P, Condemni J, Lumry WR, Petty TL, Rennard S, et al. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Apr;101(4 Pt 1):457-63.
- Brunton LLL, J.S. And Parker, K.L. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11 ed. New York: MacGraw Hill; 2006.
- Cates Christopher J, Jaeschke R, Schmidt S, Ferrer M. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2013; (3): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006922.pub3/abstract>.
- Cates Christopher J, Cates Matthew J. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2012; (4): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006923.pub3/abstract>.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE Budesonida, Fenoterol, Formoterol, e Salmeterol. Eu,

(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol indicados para o tratamento da asma.

Os termos médicos 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 as seguintes melhorias:
- controle dos sintomas;
 - melhora da qualidade de vida;
 - normalização e/ou estabilização da função pulmonar.
- Fui também claramente informado(a) respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:
- não se sabe ao certo os riscos do uso dos medicamentos na gravidez e na amamentação, portanto, caso engravide, deve avisar imediatamente ao meu médico;

- os seguintes efeitos adversos podem ocorrer:
- budesonida: podem ocorrer problemas na fala, que são reversíveis com a suspensão do tratamento, infecções na boca (candidíase), boca seca, alteração do paladar, irritação na garganta, tosse, infecções urinárias, inchaço, cansaço, alergias de pele, palpitação, taquicardia, dor abdominal, vertigem, tontura, ganho de peso. Outros efeitos adversos mais raros incluem náusea, vômitos, coceira, problemas na visão, agitação, depressão, insônia, faringite, sinusite, alteração do ciclo menstrual, diarreia ou constipação, febre, dores de cabeça, infecções virais, redução da velocidade do crescimento em crianças, aumento dos níveis de glicose no sangue, reações de hipersensibilidade, sangramento anal e osteoporose (em caso de tratamento longo).

- fenoterol, formoterol, e salmeterol: os efeitos adversos mais comuns incluem ansiedade, agitação, insônia, náusea, vômitos, dores abdominais, prisão de ventre, tonturas, dores de cabeça, diminuição dos níveis de potássio no sangue, tremores, palpitações, tosse, respiração curta, alergias de pele, alteração do paladar, secura da boca, dor muscular, reações alérgicas de pele. Também podem ocorrer problemas no coração, aumento ou diminuição intensa da pressão arterial, inchaço dos pés e mãos, cansaço, infecções do trato respiratório, falta de ar, insônia, depressão, dor de dente, alteração no ciclo menstrual e problemas de visão.

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) 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 assistido, inclusive em caso de eu 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 de um ou mais dos seguintes medicamentos:

- () budesonida
() fenoterol
() formoterol
() salmeterol

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 (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra, entregue ao usuário ou seu responsável legal.

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

PORTARIA Nº 1.318, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013

Approva o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Wilson.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a doença de Wilson no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

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

Considerando as atualizações bibliográficas feitas após a Consulta Pública SAS/MS nº 9, de 10 de março de 2010 e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas consequentemente publicado em Portaria; e

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

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Wilson.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da doença de Wilson, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

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

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

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

Art. 5º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 848, de 5 de dezembro de 2011, publicada no Diário Oficial da União nº 234, de 7 de dezembro de 2011, seção 1, página 44.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - DOENÇA DE WILSON

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos da doença de Wilson, foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed e Cochrane e selecionados para avaliação meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até 01/11/2010.

Na base Medline/Pubmed, foi utilizada a estratégia "Hepatolentacular Degeneration" [Mesh] limitada a Humans, Clinical Trial. Das 40 referências encontradas, apenas um ensaio clínico foi evidenciado. Na base Cochrane, utilizou-se a expressão Hepatolentacular Degeneration. Meta-análise sobre doença de Wilson não foi encontrada.

Foram consultados ainda o UpToDate, versão 17.3, no site <http://www.uptodateonline.com>, livros-texto e artigos não indexados para a elaboração deste Protocolo.

Em 19/09/13 foi atualizada a busca. Na base Medline/Pubmed, foi utilizada a estratégia "Hepatolentacular Degeneration" [Mesh] usando como filtros estudos em humanos, estudos clínicos, ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises, e língua inglesa. Foram localizados 6 estudos.

Na base EMBASE, utilizando-se os termos 'hepatolentacular degeneration' OR 'wilson disease' e restringindo-se para estudos em humanos, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos clínicos controlados, foram localizados 3 estudos.

Na base Cochrane, utilizando-se a expressão "hepatolentacular degeneration", não foi localizada revisão sistemática sobre o tema.

Todos os estudos localizados tiveram seus resumos revisados. Foram excluídos estudos que não correspondiam aos critérios de busca, estudos com desfechos não clínicos, estudos avaliando terapêuticas não registradas no Brasil. A atualização da busca não resultou na inclusão de novos estudos.

2 INTRODUÇÃO

A doença de Wilson (DW) é uma doença genética com manifestações clínicas consequentes a um defeito no metabolismo do cobre, o que leva a seu acúmulo. Descrita pela primeira vez por Kinneir Wilson(1) em 1912, caracteriza-se por ter uma herança autossômica recessiva. O gene envolvido é o ATP7B, situado no braço longo do cromossomo 13. Aproximadamente 1 em 30.000 indivíduos é homocigoto para a doença; os heterocigotos não a desenvolvem, não necessitando, portanto, ser tratados. O gene ATP7B, contido em uma área do DNA de aproximadamente 80 kb, contém 22 éxons transcritos em um RNA mensageiro de aproximadamente 7,8 Kb que tem alta expressão no fígado. Existem diversos tipos de mutações neste gene que podem causar a DW(2).

A absorção de cobre proveniente da dieta excede as quantidades diárias necessárias. Sua excreção pelos hepatócitos na bile é essencial para a manutenção da homeostase deste metal(3). Aparentemente o produto do gene ATP7B está presente no sistema de Golgi e é fundamental para o transporte de cobre através das membranas das organelas intracelulares. Ausência ou função diminuída do ATP7B reduz a excreção hepática de cobre e causa acúmulo do metal na DW(2).

A ceruloplasmina é uma glicoproteína sintetizada no fígado e contém 6 átomos de cobre por molécula. O defeito no transporte intracelular acarreta diminuição na incorporação de cobre na ceruloplasmina. Acredita-se que a ausência de cobre na ceruloplasmina deixe a molécula menos estável, sendo o motivo pelo qual o nível circulante desta glicoproteína nos pacientes com DW está reduzido(2).

Quando a capacidade de acúmulo de cobre no fígado é excedida ou quando há dano hepatocelular, ocorre liberação de cobre na circulação, elevando-se o nível de cobre sérico não ligado à ceruloplasmina. Este cobre circulante deposita-se em tecidos extra-hepáticos. Um dos principais locais de deposição é o cérebro, causando dano neuronal e sendo responsável pelas manifestações neurológicas e psiquiátricas da DW(2).

As manifestações clínicas devem-se, principalmente, ao acúmulo hepático e do sistema nervoso central(2), sendo extremamente variáveis(4). Sem tratamento, a doença evolui para insuficiência hepática, doença neuropsiquiátrica, falência hepática e morte. As manifestações hepáticas podem variar de um quadro assintomático até cirrose descompensada. Alguns casos podem se apresentar como hepatite fulminante (4). As manifestações clínicas do sistema nervoso central podem, em algumas situações, ser a forma de apresentação da doença. Os sinais e sintomas mais frequentes são anormalidades motoras similares às da doença de Parkinson, incluindo distonia, hipertonia, rigidez, tremores e disartria. Até 20% dos pacientes podem ter sintomas exclusivamente psiquiátricos, muito variáveis, incluindo depressão, fobias, comportamento compulsivo, agressivo ou antissocial (4)(3). A DW também pode causar dano

renal (nefropatia, hematuria, aminoacidúria), hemólise, hipoparatiroidismo, artrite, artralguas, osteoartrite, miocardiopatias e arritmias.

O tratamento medicamentoso e transplante hepático são as opções terapêuticas. Também deve ser adotada dieta com baixa quantidade de cobre, principalmente nas fases iniciais da doença. Os alimentos com quantidade mais elevada de cobre são frutos do mar, chocolate, amêndoas, café, feijão, fígado, cogumelos e soja (4). Contudo, a dieta isoladamente não é suficiente para o tratamento.

O transplante deve ser reservado para pacientes com doença hepática terminal ou fulminante(2,4).

O tratamento medicamentoso é baseado na administração de quelantes e sais de zinco(5). Os quelantes são penicilamina (6), dimercaprol (british anti-Lewisite - BAL), trientina (7, 8) e tetratiolmolibdato. Agem removendo e detoxificando o cobre intra e extracelular(9,10). Os sais de zinco diminuem a absorção intestinal de cobre(11).

Normalmente o tratamento é iniciado com os quelantes, associados ou não aos sais de zinco, para a remoção do excesso de cobre depositado. Alguns autores recomendam que, após a remoção deste excesso pelos quelantes, os sais de zinco poderiam ser utilizados em monoterapia para prevenir o reacúmulo do metal (12). Contudo, esta conduta não é uniforme, pois há relatos na literatura de casos de piora neurológica e de descompensação hepática progressiva refratária à reinstituição do tratamento causadas pela interrupção dos quelantes(6).

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

3 DIAGNÓSTICO

A DW deve ser especialmente considerada em pacientes jovens com sintomas extrapiramidais, nos com doença psiquiátrica atípica e naqueles com hemólise inexplicada ou com manifestação de doença hepática sem outra causa aparente(2). O diagnóstico é feito pela soma dos achados clínicos e laboratoriais. São indicativos da doença, entre outros, a presença de anéis de Kayser-Fleisher na córnea, anemia hemolítica com teste de Coombs negativo, níveis de ceruloplasmina sérica baixos, concentração hepática de cobre elevada (acima de 250 mcg/g de tecido hepático seco) e excreção urinária de cobre elevada (cobre urinário basal de 24 horas acima de 100 mcg)(2,13).

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

- E83.0 Distúrbios do metabolismo do cobre

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com características que perfaçam quatro ou mais pontos da Tabela 1.

Tabela 1 - Escore para Diagnóstico de Doença de Wilson - Adaptado de Ferenci et al, 2003(14).

SINTOMAS E SINAIS	PONTOS
Anel de Kayser-Fleisher (exame por lâmpada de fenda)	2
Presente	0
Ausente	
Sintomas neuropsiquiátricos sugestivos (ou ressonância magnética cerebral típica)	2
Presente	0
Ausente	
Anemia hemolítica - teste de Coombs negativo	1
Presente	0
Ausente	
EXAMES LABORATORIAIS	
Cobre urinário (na ausência de hepatite aguda)	0
Normal (3-40 mcg/24h)	1
1-2x o LSN (*)	2
Mais de 2x LSN	
Normal, mas mais de 5x LSN após estímulo com 2 x 0,5 g de D-penicilamina	
Cobre hepático quantitativo	-1
Normal (20-50 mcg/g)	1
Até 5x LSN	2
Mais de 5x LSN	
Rodamina positiva nos hepatócitos (quando o cobre quantitativo não for disponível)	0
Ausente	1
Presente	
Ceruloplasmina sérica (por nefelometria)	0
Normal (acima de 20 mg/dl)	1
10-20 mg/dl	2
Abaixo de 10 mg/dl	
ANÁLISE DE MUTAÇÕES	
Doença causada por mutações em ambos os cromossomos	4
Doença causada por mutação em um cromossomo.	1
Nenhuma mutação detectada causadora de doença.	0

(*) LSN; Limite superior da normalidade.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que apresentarem contraindicação ou hipersensibilidade respectivamente a medicamento preconizado neste Protocolo.

7 CASOS ESPECIAIS

O uso de quelantes em gestantes deve contemplar a relação risco-benefício, pois a interrupção do tratamento durante a gestação pode ter efeitos deletérios na saúde materna(9). A penicilamina foi teratogênica em ratas quando usada em doses 6 vezes superiores às maiores doses recomendadas para uso humano. Caso se opte por seu uso, as doses não devem ir além de 1 g/dia, sugerindo-se não ultrapassar 500 mg/dia durante o segundo e os dois primeiros meses do terceiro trimestre(2). Devem ser utilizados 250 mg/dia nas últimas 6 semanas de gestação. Em casos de parto cesáreo, deve-se manter a dose até a cicatrização completa da ferida operatória(2).