



NOTA TÉCNICA CONJUNTA Nº 01/2016 DIAF/DIVE

Assunto: Doença Citomegálica, Fluxo e Indicação de Uso do Ganciclovir no Estado de Santa Catarina

O citomegalovírus (CMV), assim como outros vírus da família *Herpesvírus*, permanece em estado latente após a infecção primária.

No contexto da infecção pelo HIV, o risco de reativação da doença se eleva quando a contagem de linfócitos CD4+ atinge níveis inferiores a 100 células/mm³, sendo que aproximadamente 80% dos casos são observados em pacientes com **CD4+ inferiores a 50 células/mm³**. Assim, o diagnóstico e tratamento precoces da infecção pelo HIV e adesão à TARV são importantes fatores para prevenção da reativação da doença citomegálica, assim como na recuperação mais rápida e sustentada ao tratamento.

A doença por CMV pode afetar vários órgãos e sistemas. A manifestação mais comum em pacientes HIV+ é a retinite, seguida do envolvimento do Sistema Nervoso Central. Pode ser a causa de quadro de febre de origem obscura, pneumonia e hepatite. Pode envolver todo o trato gastrointestinal (úlceras, disfagia dolorosa, diarreia crônica), além de fígado e vias biliares. Pericardite e miocardite, trombocitopenia e anemia hemolítica são outras possíveis manifestações da infecção ativa.

O Ganciclovir é um fármaco antiviral, ativo contra o CMV e é empregado no tratamento de pacientes com doença citomegálica ativa. Neste documento, abordaremos sua indicação e uso para pacientes imunodeprimidos por HIV/Aids

Este medicamento é adquirido e distribuído pela Assistência Farmacêutica Estadual, conforme pactuação em CIB desde o ano de 2003. Tratando-se de medicamento com indicações precisas e necessidade de regulação, a Gerência de Administração da Assistência Farmacêutica (GEAAF) da Diretoria de Assistência Farmacêutica (DIAF) vem por meio deste estabelecer a logística do Ganciclovir até os municípios (Unidades Dispensadoras de Medicamento). A partir do mês de Maio do ano corrente, o recebimento do medicamento é condicionado à análise e aprovação conforme critérios descritos no Anexo I.

Os documentos deverão ser encaminhados pela UDM à Gerência de DST/Aids da Diretoria de Vigilância Epidemiológica, pelo e-mail assistencia@saude.sc.gov.br.



Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Vigilância em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica

Após a análise pelo corpo técnico desta Gerência, a resposta da solicitação é enviada à UDM com cópia à GEAAF/DIAF.

A GEAAF, em sequência, analisa o estoque da Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM) ou Unidade de Referência*. Esgotada a possibilidade de remanejamento, será autorizada a liberação pelo Almoxarifado Central.

Nota: *Devido a casos de urgência no uso do medicamento, haverá estoque do ganciclovir nas diferentes macrorregiões do Estado.

Unidades de Referência Ganciclovir por macrorregião:

Grande Oeste : Chapecó
Rua: HERIBERTO HULSEN, 84-D
Bairro: PASSO DOS FORTES
Telefone: 49)3330-7423

Meio Oeste: Joaçaba (Regional)
Rua: ELIZIARIO DE CARLI, 795
Bairro: SANTA TEREZA
Telefone: 49)3522-7386

Vale Itajaí: Blumenau
Rua: PARAIBA N 380
Bairro: VICTOR KONDER
Telefone: 47)3381-7800
47)3381-7803

Foz do Rio Itajaí: Itajaí
Rua: SAMUEL HEUSI N° 120
Bairro: CENTRO
Telefone: (47)3908-5886/3908-5717/3908-5886

Sul: Criciúma
Rua: MARIA FERNANDES ARGENTE (ANTIGA RUA IMARUÍ), 8
Bairro: SANTO ANTONIO
Telefone: (48)3445-8731/3445-8730

Nordeste: Joinville (Regional)
Rua: XV Novembro, 70
Bairro: Centro
Telefone: (47) 34813600/34813602/34813606/34813608

Planalto Norte: Canoinhas
Rua: EMILIO SCHOLTEZ, N° 1200
Bairro: SOSSEGO



Telefone: (47)3622-8416

Serra: Lages

Rua: LEOBERTO LEAL,20

Bairro: CENTRO

Telefone: (49)3251-7629/3251-7631

ANEXO I

PROTOCOLO DE USO DE GANCICLOVIR

Recomendações para o tratamento da doença citomegálica

- I. **Critérios para liberação de Ganciclovir IV para tratamento de pacientes HIV+/Aids:**
 - a. Pacientes internados em regime hospitalar convencional ou hospital-dia, que sejam classificados pelo CID10: B20.2, B20.7, B20.9 ou B24; e
 - b. Diagnóstico de doença citomegálica sintomática, confirmado ou suspeito, atingindo SNC, olhos, pulmões e sistema digestivo, em paciente imunossuprimido pela infecção crônica pelo HIV, que tenha motivado a internação ou diagnosticada durante internação hospitalar; e
 - c. Que esteja em uso de Terapia Antirretroviral (TARV) ou que a TARV seja instituída entre 14 e 21 dias de tratamento com Ganciclovir IV; e
 - d. Preenchimento e envio à Gerência de DST/AIDS/HV-DIVE de receita médica em Receituário de Controle Especial, em duas vias, com quantitativo de frascos/ampola ou bolsas plásticas (sistema fechado) para o tratamento.
 - i. Serão liberados 90 frascos-ampola ou bolsas plásticas (sistema fechado) em cada etapa.
 - e. Preenchimento de relatório médico, preferencialmente digitado para adequada compreensão, com as seguintes informações:
 - i. Dados do paciente: nome, sexo, data de nascimento, idade;
 - ii. Registrar o CID 10: classificação B20.2, B20.7, B20.9 ou B24.
 - iii. Número da notificação HIV/Aids no SINAN;
 - iv. Dados clínicos: data do diagnóstico da infecção pelo HIV/Aids, TARV em uso atual e esquemas prévios utilizados, data do início da TARV ou data prevista para iniciar TARV se virgem de tratamento (ver item c); carga viral e CD4 (iniciais e atuais), localização da doença citomegálica (órgão ou sistema) e meio diagnóstico utilizado, programação terapêutica: dose e duração da terapia com ganciclovir.
- II. **Critérios para interrupção da liberação do ganciclovir IV:**



- a. Mudança de diagnóstico.
- b. Tratamento de manutenção com mínimo de 3 meses de curso, em paciente com melhora clínica e $CD4 > 100$ em dois exames consecutivos.

III. Prevenção da doença por CMV

Iniciar TARV e manter $CD4 > 100$ cels/ mm^3 .

IV. Manejo da doença citomegálica com uso de Ganciclovir

- Usar preferencialmente a apresentação em bolsa plástica (sistema fechado);
- em caso de uso de frasco-ampola, a diluição deverá seguir os cuidados semelhantes ao manuseio de antineoplásicos;
- Administrar imediatamente após a diluição.
- tem compatibilidade com SF 0,9% e SG 5%.
- Infundir lentamente, em no mínimo 1 hora.

V. Apresentações clínicas.

a. Retinite

- Injeção Intravitrea: ganciclovir (2 mg/dose), 1 a 4 doses, no período de 7 a 10 dias (AIII); e/ou
- **Indução:** Ganciclovir 5 mg/kg IV 12/12h por 14 a 21 dias (tempo de uso mínimo ou máximo dependerá da avaliação oftalmológica; caso não sejam possíveis avaliações regulares, considerar o tempo máximo).
- **Manutenção:** 5mg/kg IV ao dia ou 5x por semana (AI).

- O emprego de terapia intraocular adjuvante depende da topografia da lesão retiniana e deve ser avaliado pelo oftalmologista.

a.1. Em casos de lesões retinianas periféricas: Administrar terapia antiviral sistêmica (Ganciclovir IV) nos primeiros 3 a 6 meses após introdução de TARV para prevenção de lesões induzidas pela síndrome de reconstituição imune (AII).

a.2. Critérios para a interrupção da terapia de manutenção:

- Tratamento sistêmico de manutenção em curso por período entre 3 e 6 meses, e
- Lesões oculares inativas (avaliação oftalmológica), e
- $CD4 > 100$ cels/ mm^3 em, no mínimo, 2 exames em período de 3 a 6 meses, em uso regular de TARV (AII).

- Seguimento oftalmológico rotineiro trimestral após a suspensão do Ganciclovir (AIII), por um ano.

a.3. Reiniciar terapia de manutenção:

- Se queda de $CD4 < 100$ cels/ mm^3 , após período de estabilização com $CD4 > 100$ céls. (AIII).

VI. Úlceras orais, esofagite ou colite



- Doses iguais ao tratamento da retinite.

Duração:

- 21 a 42 dias ou até a resolução dos sinais e sintomas (CII).
- a terapia de manutenção geralmente não é necessária, mas poderá ser considerada em casos de recaídas (BII)
- A introdução da TARV é fundamental para melhora clínica e redução do tempo de uso do ganciclovir.

VII. Pneumonite:

- Ganciclovir em doses semelhantes às aplicadas na retinite.
- Não há consenso quanto à duração da terapia.

VIII. Doença neurológica

- Doses iguais ao tratamento da retinite.
- **Iniciar o tratamento imediatamente ao diagnóstico, mesmo presuntivamente.**
- A duração ideal do tratamento ainda não está estabelecida, podendo ser considerada a resolução dos sinais/sintomas e resultado de PCR-CMV não detectado no líquor.
- Iniciar ou otimizar a TARV para alcançar a supressão viral máxima e a reconstituição imune (BIII).

IX. Classificação dos níveis de evidência

Nível de evidência	Modelo de estudo
1a	Revisão sistemática de ensaios clínicos, com homogeneidade
1b	Ensaios clínicos randomizados individuais com intervalos de confiança estreitos
1c	Séries "tudo ou nada"
2a	Revisão sistemática de estudos de coorte, com homogeneidade
2b	Estudos de coorte individuais (inclui ensaios clínicos de baixa qualidade)
2c	Pesquisa de desfechos e estudos ecológicos
3a	Revisão sistemática de estudos caso-controle, com homogeneidade
3b	Estudos caso-controle individuais
4	Séries de casos ou estudos de coorte / caso-controle com menor qualidade
5	Opinião de especialistas sem revisão crítica explícita, ou baseada em fisiologia, ou em pesquisa de bancada



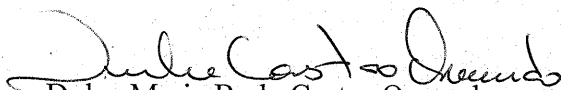
Governo de Santa Catarina
Secretaria de Estado da Saúde
Sistema Único de Saúde
Superintendência de Vigilância em Saúde
Diretoria de Assistência Farmacêutica


Grau de recomendação	
A	Estudos consistentes de nível 1
B	Estudos consistentes de nível 2 ou 3 ou extrapolação de estudos de nível 1
C	Estudos de nível 4 ou extrapolação de estudos de nível 2 ou 3
D	Evidência de nível 5 ou estudos inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível


Fontes consultadas:


1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília, 2013.
2. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Acessado em 09/03/2016. (<https://aidsinfo.nih.gov>; last reviewed: December 17, 2015)
3. European AIDS Clinical Society Guidelines, ver. 8.0, 2015. Acessado em 09/03/2016. (http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf)
4. OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE BASED MEDICINE. Levels of evidence and grades of recommendation. Oxford, 2001. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.

Florianópolis, 25 de maio de 2016


Dulce Maria B. de Castro Quevedo
Gerente de DST/Aids/HV
DIVE/SUV/SES


Georgia Hoffer
Gerente de Administração da Assistência
Farmacêutica
DIAF/SUV/SES


Eduardo Marques Macário
Diretor de Vigilância Epidemiológica
DIVE/SUV/SES


Maria Teresa Bertoldi Agostini
Diretora de Assistência Farmacêutica
DIAF/SUV/SES