

SÍNDROME DE FALÊNCIA MEDULAR		
Portaria SAS/MS nº 23 – 04/11/2022		
Medicamento	CICLOFOSFAMIDA	CICLOSPORINA
CID 10	D60.0, D60.1, D60.8	D60.0, D60.1, D60.8, D61.0, D61.1, D61.2, D61.3, D61.8, Z94.8.
Apresentação	50 mg (drágea)	25 mg, 50 mg e 100 mg (cápsula) e 100 mg/mL (solução oral)
Inclusão	<p>- Pacientes com diagnóstico de Aplasia Pura Da Série Vermelha idiopática que não entrarem em remissão em 1 mês; OU</p> <p>- Pacientes com Aplasia Pura Da Série Vermelha secundária que não tenham respondido ao tratamento da doença de base ou à retirada do medicamento causador por pelo menos 1 mês;</p> <p>- Em pacientes com Aplasia Pura Da Série Vermelha, o tratamento de primeira escolha é prednisona associado a Ciclosporina. Caso não ocorra resposta adequada ao uso de prednisona associado a Ciclosporina, pode-se tentar a combinação de prednisona e Ciclofosfamida.</p> <p>CICLOSPORINA:</p> <p>- Pacientes com Anemia Aplástica grave ou muito grave acima de 40 anos; Anemia Aplástica grave ou muito grave com qualquer idade sem doador de medula óssea aparentado idêntico; OU com Anemia Aplástica moderada e necessidade transfusional, devem receber terapia imunossupressora combinada, incluindo Eltrombopague, Imunoglobulina antitimocítica (GAT) e Ciclosporina;</p> <p>- Pacientes idosos ou com capacidade funcional reduzida devem usar apenas Eltrombopague + Ciclosporina.</p>	
Anexos Obrigatórios	<p>Para pacientes com Aplasia Pura de Série Vermelha:</p> <p>- Hemograma, plaquetas, reticulócitos, imunofenotipagem para doenças linfoproliferativas; sorologias para HIV, hepatite B, hepatite C, EBV e CMV; pesquisa de FAN (fator antinuclear), fator reumatoide; realização de biópsia de medula óssea, mielograma e análise citogenética;</p> <p>- Tomografia computadorizada de tórax para exclusão de timoma;</p> <p>-Beta-HCG (pacientes < 55 anos).</p>	<p>Para pacientes com Anemia aplástica:</p> <p>- Hemograma, com contagem de plaquetas e reticulócitos; Sorologias para HIV, hepatite B, hepatite C, EBV e CMV; PPD; pesquisa de FAN (fator antinuclear), fator reumatoide; dosagem de vitamina B12 e ácido fólico;</p> <p>- Análise morfológica da medula óssea sem sinais de síndrome mielodisplásica hipoplástica;</p> <p>- A pesquisa de células GPI (glicofosfatidilinositol) negativa para o diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de Anemia Aplástica adquirida;</p> <p>-Beta-HCG (pacientes < 55 anos).</p>

Administração	<p>Iniciar com 50 a 100 mg/dia, via oral, podendo ser titulada até dose de 150 mg/dia.</p> <p>A mediana de resposta é de 12 semanas.</p> <p>Caso ocorra resposta, a dose da Ciclofosfamida deve ser reduzida paulatinamente.</p>	<p>Iniciar com 5 mg/kg/dia, via oral, dividida em duas administrações. O ajuste de dose é baseado na concentração do nadir do medicamento que deve estar entre 150 e 400 ng/mL no tratamento da Anemia Aplástica adquirida. Caso haja resposta, a dose da Ciclosporina deve ser reduzida em 20% consecutivamente, após 180 dias (D+180); após 270 dias (D+270) e após 360 dias (D+360).</p>
Prescrição Máxima Mensal	<p>186 drágeas</p>	<p>496 caps (10mg), 496 caps (25mg), 496 caps (50mg), 248 caps (100mg) e 5 fr.(solução oral)</p>
Monitoramento	<p>-Preconiza-se avaliação mínima com hemograma e contagem de reticulócitos a cada retorno de avaliação, em intervalos de 5 a 7 dias no início do tratamento, e a cada 2 dias se a contagem cair abaixo de 3000 células/microlitro (células/mm³).</p> <p>-Para tratamento a longo prazo, monitoramento em intervalos de cerca de 14 dias geralmente é suficiente.</p> <p>-Outros exames laboratoriais devem ser solicitados conforme a doença de base e a terapia imunossupressora em uso.</p> <p>-Deve ser usado com precaução em pacientes idosos e em pacientes que tenham sido previamente submetidos a radioterapia. Os pacientes com imunidade baixa, diabetes mellitus, doenças hepáticas ou doenças renais crônicas e doenças cardíacas pré-existentes também devem ser monitorados de perto.</p> <p>-Não deve ser administrado em pacientes com contagem de neutrófilos menor ou igual a 1500 células/mm³ e/ou contagem de plaquetas abaixo de 50.000 células/mm³.</p>	<p>-Preconiza-se avaliação mínima com hemograma e contagem de reticulócitos a cada retorno de avaliação. A cada 6 meses devem ser realizados hemograma, contagem de reticulócitos, análise de mielograma, biópsia de medula óssea e análise de cariótipo.</p> <p>-Os pacientes em uso de Ciclosporina devem ter o nível sérico de creatinina, ureia, sódio, potássio e magnésio monitorados durante as reavaliações do nível sérico de Ciclosporina, visto que o medicamento é nefrotóxico e seu uso está associado à espoliação de magnésio.</p> <p>-O nível sérico de Ciclosporina deve ser monitorado semanalmente até a obtenção de nível sérico adequado e, posteriormente, a cada duas a quatro semanas para as consultas com o médico assistente.</p> <p>-Para os pacientes que apresentam resposta clínica, a Ciclosporina deve ser desmamada lentamente em 18 meses, totalizando 24 meses de tratamento.</p> <p>-O monitoramento cuidadoso da pressão arterial, dos parâmetros adequados para avaliar a função hepática é necessário.</p> <p>-Outros exames laboratoriais devem ser solicitados conforme a doença de base e a terapia imunossupressora em uso.</p>

<p>Exclusão</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pancitopenia secundária a outras doenças, como doenças reumatológicas em atividade (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e infecções virais ativas (HIV, VHB, VHC); - Deficiência de ácido fólico OU de vitamina B12; - Uso de medicamentos sabidamente mielotóxicos (metotrexato, cloroquina, entre outros) nos últimos 30 dias; - Exposição a agentes físicos ou químicos sabidamente mielotóxicos nos últimos 30 dias; - Invasão medular por células estranhas à medula óssea, como metástases de neoplasias malignas; - Neoplasias hematológicas identificadas por imunofenotipagem de medula óssea; - Síndrome mielodisplásica diagnosticada na medula óssea por punção e exame citológico (mielograma/medulograma), biópsia e exame histopatológico e cariotipagem; - Neutropenia étnica benigna; - Anemia de Blackfan-Diamond. <p>Para CICLOFOSFAMIDA, serão Excluídos TAMBÉM pacientes com:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamação na bexiga (cistite); -Obstrução das vias urinárias; -Infecções; -Gravidez ou possibilidade de gravidez durante e após 6 meses de tratamento com ciclofosfamida. <p>Para CICLOSPORINA, serão Excluídos TAMBÉM pacientes com:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacientes com prejuízo da função renal (exceto em pacientes com síndrome nefrótica com um grau de disfunção renal permissível); -Hipertensão não controlada; -Infecções não controladas; -Neoplasia; -Gravidez, a menos que o benefício esperado para a mãe supere o risco potencial para o feto; -Lactação. 	
<p>Tempo de Tratamento</p>	<p>Não é recomendado o uso de Ciclofosfamida por mais de 6 meses devido a neoplasias e infertilidade.</p>	<p>Em seguida à estabilização da dose do medicamento, esta dose deve ser administrada por mais 1 ano, totalizando 2 anos de uso de Ciclosporina. Caso não haja resposta em 3 a 6 meses, o medicamento deve ser suspenso.</p>
<p>Medicamento</p>	<p>IMUNOGLOBULINA HUMANA</p>	
<p>CID 10</p>	<p>D60.0, D60.1, D60.8</p>	
<p>Apresentação</p>	<p>2,5 g e 5,0 g (frasco-ampola)</p>	
<p>Inclusão</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com diagnóstico de Aplasia Pura Da Série Vermelha; E - Infecção por parvovírus B19 e em tratamento de imunossupressão. 	

Anexos Obrigatórios	<ul style="list-style-type: none"> - Hemograma com Hb menor que 7 g/dL; - Creatinina; - Biópsia de MO com proeritroblastos vacuolados gigantes; OU - Anticorpos Anti-B19 IgM ou detecção de DNA-viral por biologia molecular; OU - Eletroforese de proteínas do sangue (para pacientes com hipoglobulinemia).
Administração	400mg/kg/dia IV por 5 dias.
Prescrição Máxima Mensal	200 amp (2,5 g)* 100 amp (5 g).
Monitoramento	<ul style="list-style-type: none"> - No tratamento de Aplasia Pura Da Série Vermelha, caso haja resposta, a dose da Ciclosporina deve ser reduzida paulatinamente. - Para o tratamento de Aplasia Pura Da Série Vermelha, a dose inicial é de 1 mg/kg/dia, via oral, dividida em duas administrações, por até 12 semanas. Caso haja resposta clínica, definida como independência transfusional ou elevação do nível de hemoglobina acima de 10 g/dL, deve ocorrer desmame lento em 3 a 4 meses. Caso não haja resposta, o desmame deve ser rápido em 1 a 2 semanas. - Preconiza-se avaliação mínima com hemograma e contagem de reticulócitos a cada retorno de avaliação. Outros exames laboratoriais devem ser solicitados conforme a doença de base e a terapia imunossupressora em uso.
Tempo de Tratamento	Não ultrapassar 05 dias.
Exclusão	<ul style="list-style-type: none"> - Pancitopenia secundária a outras doenças, como doenças reumatológicas em atividade (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e infecções virais ativas (HIV, VHB, VHC); - Deficiência de ácido fólico OU de vitamina B12; - Uso de medicamentos sabidamente mielotóxicos (metotrexato, cloroquina, entre outros) nos últimos 30 dias; - Exposição a agentes físicos ou químicos sabidamente mielotóxicos nos últimos 30 dias; - Invasão medular por células estranhas à medula óssea, como metástases de neoplasias malignas; - Neoplasias hematológicas identificadas por imunofenotipagem de medula óssea; - Síndrome mielodisplásica diagnosticada na medula óssea por punção e exame citológico (mielograma/medulograma), biópsia e exame histopatológico e cariotipagem; - Neutropenia étnica benigna; - Anemia de Blackfan-Diamond. - Hipersensibilidade ao princípio ativo ou ao excipiente. - Hipersensibilidade a imunoglobulinas humanas, principalmente em casos muito raros de deficiência de IgA, nos quais o paciente apresenta anticorpos anti-IgA.
Medicamento	ELTROMBOPAGUE
CID 10	D61.0, D61.1, D61.2, D61.3, D61.8.
Apresentação	25 mg e 50 mg (comprimido)

Inclusão	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com Anemia Aplástica grave ou muito grave acima de 40 anos, Anemia Aplástica grave ou muito grave com qualquer idade sem doador de medula óssea aparentado idêntico OU com Anemia Aplástica moderada e necessidade transfusional devem receber terapia imunossupressora combinada, incluindo Eltrombopague, imunoglobulina antitimocítica (GAT) e Ciclosporina. - Pacientes idosos ou com capacidade funcional reduzida devem usar apenas Eltrombopague + Ciclosporina. - Nos casos de infecções graves, o uso de Filgrastim pode ser considerado como terapia adjuvante ao tratamento antimicrobiano.
Anexos Obrigatórios	<ul style="list-style-type: none"> - Hemograma, com contagem de plaquetas e reticulócitos; Sorologias para HIV, hepatite B, hepatite C, EBV e CMV; PPD; pesquisa de FAN (fator antinuclear), fator reumatoide; dosagem de vitamina B12 e ácido fólico; - AST/ALT e bilirrubinas; - Análise morfológica da medula óssea sem sinais de síndrome mielodisplásica hipoplástica; - Pesquisa de células GPI (glicofosfatidilinositol) negativa para o diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna. <p>Este medicamento tem REAVALIAÇÃO CENTRAL: Em reavaliações: dosagem de AST/ALT, gama glutamil transferase (Gama-GT), fosfatase alcalina e bilirrubinas.</p>
Administração	<p>Dose inicial para adultos e adolescentes (12 e 17 anos): 150 mg/dia. Dose inicial para usuários asiáticos e crianças (6 e 11 anos): 75 mg/dia</p>
Prescrição Máxima Mensal	<p>186 cp (25 mg) 93 cp (50 mg)</p>
Monitoramento	<ul style="list-style-type: none"> - Os pacientes submetidos à imunossupressão com GAT, Ciclosporina e Eltrombopague devem ser reavaliados após 6 meses, a fim de verificar sua resposta ao tratamento, por meio de hemograma, contagem de reticulócitos, análise de mielograma, biópsia de medula óssea e análise de cariótipo. - O Eltrombopague pode alterar a função hepática, dessa forma é necessário a monitorização de lesão e função hepática, com dosagem de TGO, TGP, gama glutamil transferase (Gama-GT), fosfatase alcalina e bilirrubinas.
Exclusão	<p>Pancitopenia secundária a outras doenças, como doenças reumatológicas em atividade (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e infecções virais ativas (HIV, VHB, VHC);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deficiência de ácido fólico OU de vitamina B12; - Uso de medicamentos sabidamente mielotóxicos (metotrexato, cloroquina, entre outros) nos últimos 30 dias; - Exposição a agentes físicos ou químicos sabidamente mielotóxicos nos últimos 30 dias; - Invasão medular por células estranhas à medula óssea, como metástases de neoplasias malignas; - Neoplasias hematológicas identificadas por imunofenotipagem de medula óssea; - Síndrome mielodisplásica diagnosticada na medula óssea por punção e exame citológico (mielograma/medulograma), biópsia e exame histopatológico e cariotipagem; - Neutropenia étnica benigna; - Anemia de Blackfan-Diamond.

Tempo de Tratamento	Indeterminado.
Medicamento	FILGRASTIM
CID 10	D70, D610, D611, D612, D613 e D618
Apresentação	300mcg/mL (frasco ampola)
Inclusão	Neutropenia crônica (constitucional) grave (neutropenia congênita ou idiopática) ou neutropenia cíclica, com contagem de neutrófilos abaixo de 200/mm ³ . *A dispensação do medicamento Filgrastim para as CID-10 D61.0, D61.1, D61.2, D61.3, D61.8 será permitida apenas como terapia adjuvante ao tratamento antimicrobiano para pacientes com infecções graves.
Anexos Obrigatórios	- Relato médico descrevendo a condição clínica, com comorbidades, doença de base, intenção de tratamento (curativo ou paliativo); - Exames: hemograma com contagem de neutrófilos e plaquetas. Contagem de reticulócitos; biópsia de medula óssea com aumento de promielócitos e mielócitos e diminuição de metamielócitos, bastões e neutrófilos.
Administração	A dose inicial preconizada é de 5 mcg/kg/dia, via subcutânea, podendo ser dividida em duas administrações. A dose final deve ser titulada com aumento de 5 mcg/kg/dia a cada 3 a 5 dias para manter a contagem de neutrófilos acima de 1.000 /μL.
Prescrição Máxima Mensal	64 ampolas
Monitoramento	- Hemograma completo e plaquetas semanalmente até que a contagem de neutrófilos esteja acima de 1.000/μL. Uma vez atingido este nível, a dose de Filgrastim deve ser titulada para que o paciente utilize a menor dose terapêutica capaz de manter a contagem de neutrófilos acima de 1000/μL. Quando a contagem de neutrófilos dos pacientes estiver estabilizada, deve-se realizar hemograma a cada 1 a 3 meses para reavaliação. - O uso do medicamento também deve considerar a avaliação de risco global do paciente, incluindo contagem de neutrófilos (atual ou prevista); condições relacionadas ao paciente (fatores de risco): idade, presença de comorbidades; condições clínicas significativas, história de radioterapia ou quimioterapia prévias; doença de base; toxicidade do tratamento; e intenção do tratamento (curativo ou paliativo). - Não deve ser administrado 24 horas (1 dia) antes ou após a quimioterapia ou radioterapia. - Diversas alterações genéticas, tanto de caráter autossômico como recessivo, estão relacionadas à neutropenia congênita grave, com riscos diferentes de evolução clonal para síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda. Alguns grupos internacionais preconizam avaliação do mielograma e cariótipo anualmente. - Caso pacientes em uso de Filgrastim apresentem efeitos adversos, os médicos devem avaliar o risco-benefício do tratamento e, se necessário, interrompê-lo. - Suspender o uso em casos de leucocitose (leucócitos acima 10.000/mm³).

Exclusão	<ul style="list-style-type: none"> - Pancitopenia secundária a outras doenças, como doenças reumatológicas em atividade (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e infecções virais ativas (HIV, VHB, VHC); - Deficiência de ácido fólico OU de vitamina B12; - Uso de medicamentos sabidamente mielotóxicos (metotrexato, cloroquina, entre outros) nos últimos 30 dias; - Exposição a agentes físicos ou químicos sabidamente mielotóxicos nos últimos 30 dias; - Invasão medular por células estranhas à medula óssea, como metástases de neoplasias malignas; - Neoplasias hematológicas identificadas por imunofenotipagem de medula óssea; - Síndrome mielodisplásica diagnosticada na medula óssea por punção e exame citológico (mielograma/medulograma), biópsia e exame histopatológico e cariotipagem; - Neutropenia étnica benigna; - Anemia de Blackfan-Diamond; - Gestantes, mães que amamentam, agranulocitose associada a medicamentos, leucemia aguda refratária, neutropenia febril em pacientes com quimioterapia de tumores sólidos, pacientes críticos não neutropênicos, sepse neonatal não associada a neutropenia, pneumonia, pé diabético ou doença de Crohn; - Hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento ou a proteínas derivadas de <i>E. coli</i>; - Pacientes portadores de neutropenia congênita grave (Síndrome de Kostman) que apresentam anomalias citogenéticas; - Pacientes com história de púrpura trombocitopênica auto-imune. 	
Tempo de Tratamento	<ul style="list-style-type: none"> - Indeterminado. - Uma vez que os neutrófilos estejam acima de 1.000/μL, a dose de Filgrastim deve ser titulada para que o paciente utilize a menor dose terapêutica capaz de manter a contagem de neutrófilos acima de 1000/μL. 	
Associações Não Permitidas	Ciclofosfamida + Ciclosporina	
Validade dos Exames	<p>Exames de Imagem e Biópsia: 12 meses</p> <p>PPD: 12 meses</p> <p>Demais exames Imunológicos: 6 meses</p> <p>Demais Exames: 3 meses</p>	
Especialidade Médica	Novas Solicitações e Adequações	Hematologista
	Renovações Sem Alterações	Hematologista
<p>* Imunoglobulina Humana 2,5 g somente poderá ser cadastrada para solicitação em casos de baixas doses. Bem como, dispensada no modo substitutivo quando houver falta da apresentação 5 g.</p>		

Casos especiais:

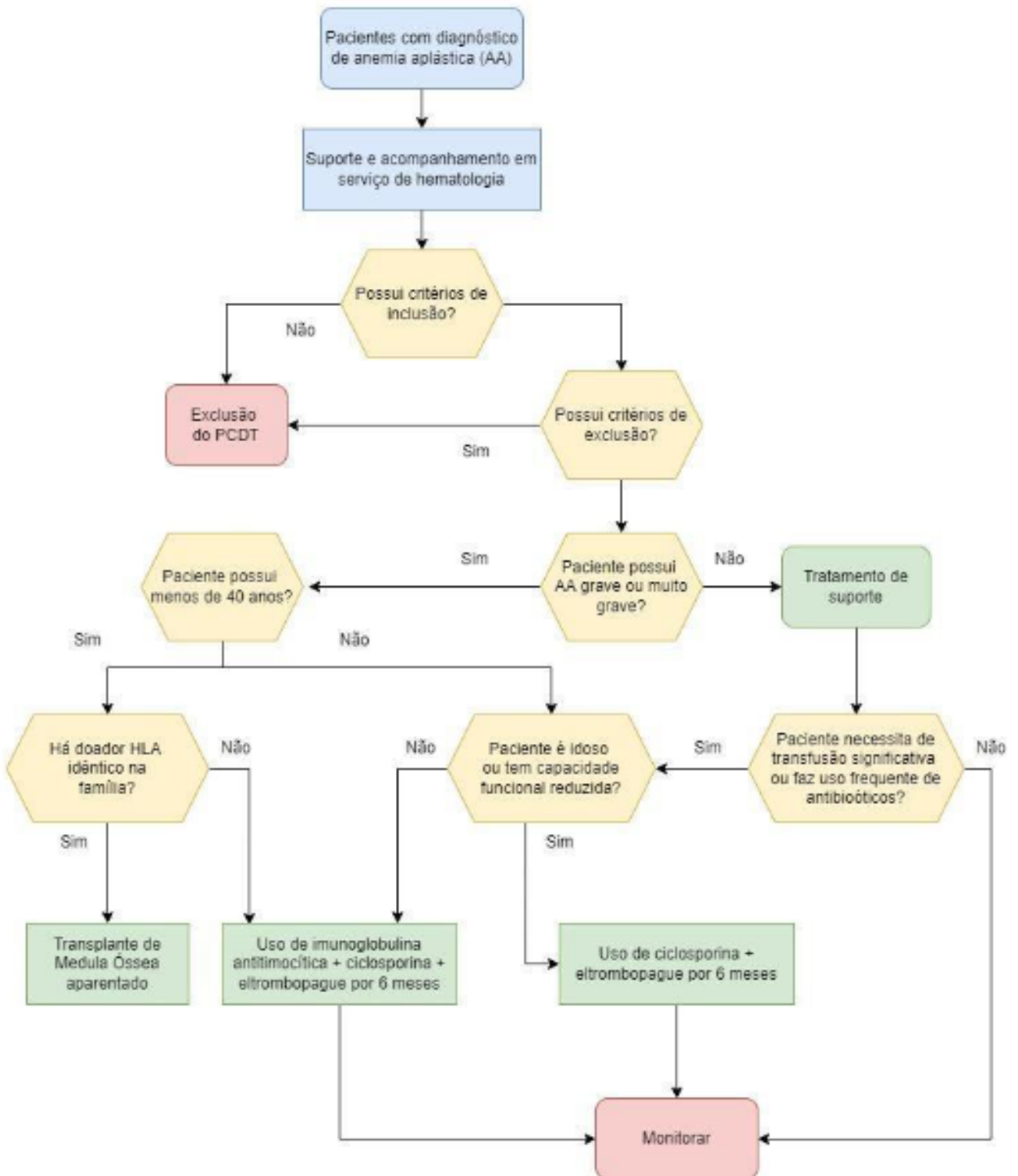
- **Anemia Aplástica Imune:** Casos de pancitopenia que sucedem quadros de infecção, como Anemia Aplástica grave após hepatite viral de etiologia não identificada, podem ser incluídos, desde que preencham os critérios de gravidade definidos no item 3. Diagnóstico.
- **Pacientes com Timoma:** realizar timectomia. Recomenda-se o uso de medicamentos imunossupressores.
- **Gestação:** A opção terapêutica deve levar em conta o risco ao feto, ficando a escolha a critério do médico.
- **Pacientes com infecção por Parvovírus B19:** Sugere-se o uso da Imunoglobulina Intravenosa nos casos de anemia com concentração de hemoglobina menor do que 7 g/dL e infecção crônica em pacientes imunossuprimidos, demonstrando que o medicamento aparentemente apresenta boas taxas de remissão, porém provoca muitas recidivas. Pela gravidade dessa condição clínica, preconiza-se o uso da imunoglobulina, apesar da fragilidade da evidência encontrada na literatura.
- **Pacientes com APASV secundária ao uso de alfaepoetina humana:** suspensão do medicamento. Como o mecanismo de desenvolvimento dessa complicação é a formação de anticorpos, fica indicado o uso dos medicamentos imunossupressores nesse cenário clínico.

CID 10:

- D60.0** Aplasia pura adquirida crônica da série vermelha
- D60.1** Aplasia pura de glóbulos vermelhos adquirida transitória
- D60.8** Outras anemias aplásticas especificadas e outras síndromes de falha da medula óssea
- D61.0** Anemia Aplástica Constitucional
- D61.1** Anemia aplástica induzida por drogas
- D61.2** Anemia aplástica devida a outros agentes externos
- D61.3** Anemia aplástica idiopática
- D61.8** Outras anemias aplásticas especificadas
- D70** Agranulocitose
- Z94.8** Outros órgãos e tecidos transplantados

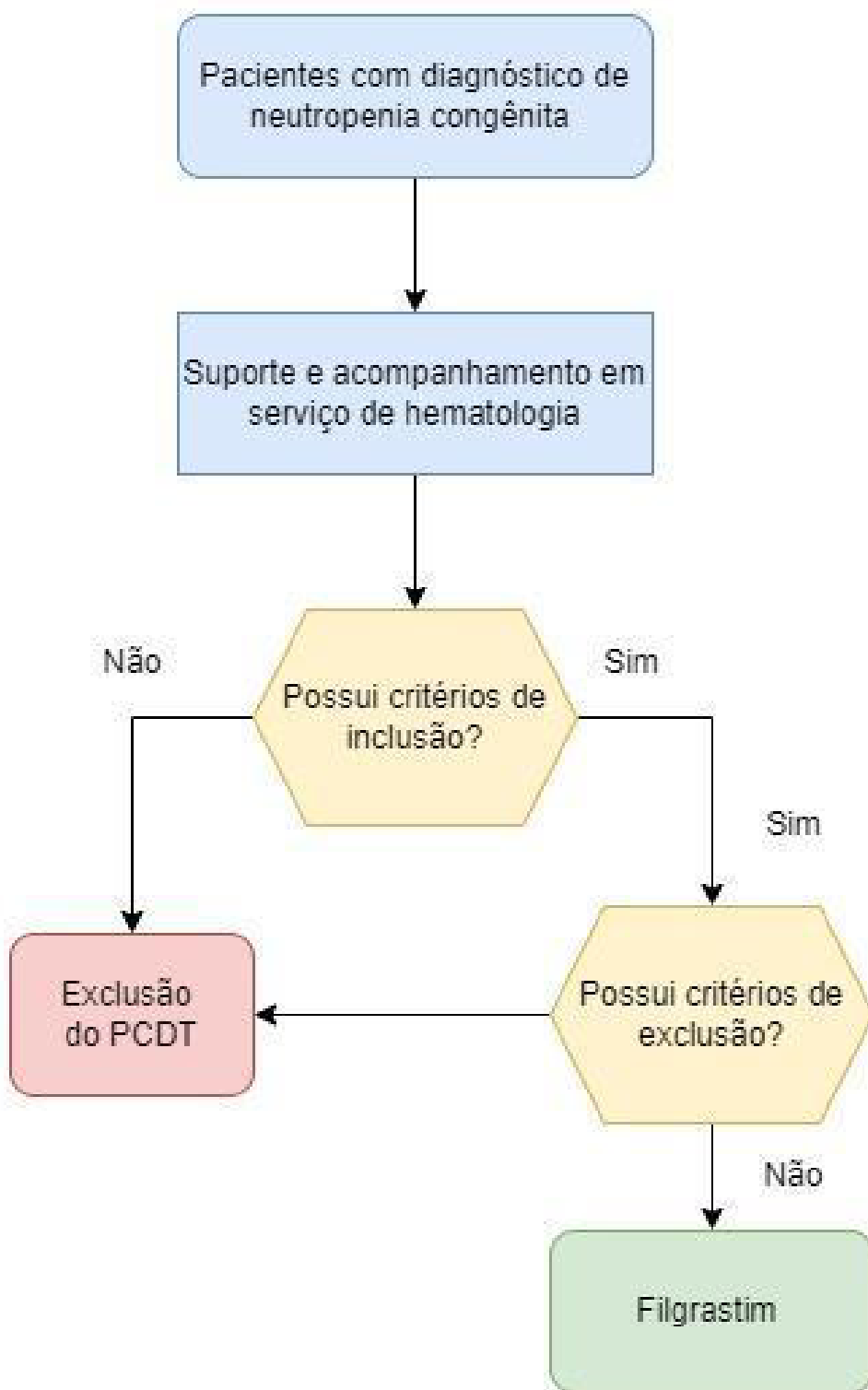
DIAF
Diretoria de Assistência
Farmacêutica

Figura 1 - Fluxograma de tratamento de primeira linha para pacientes com Anemia Aplástica.



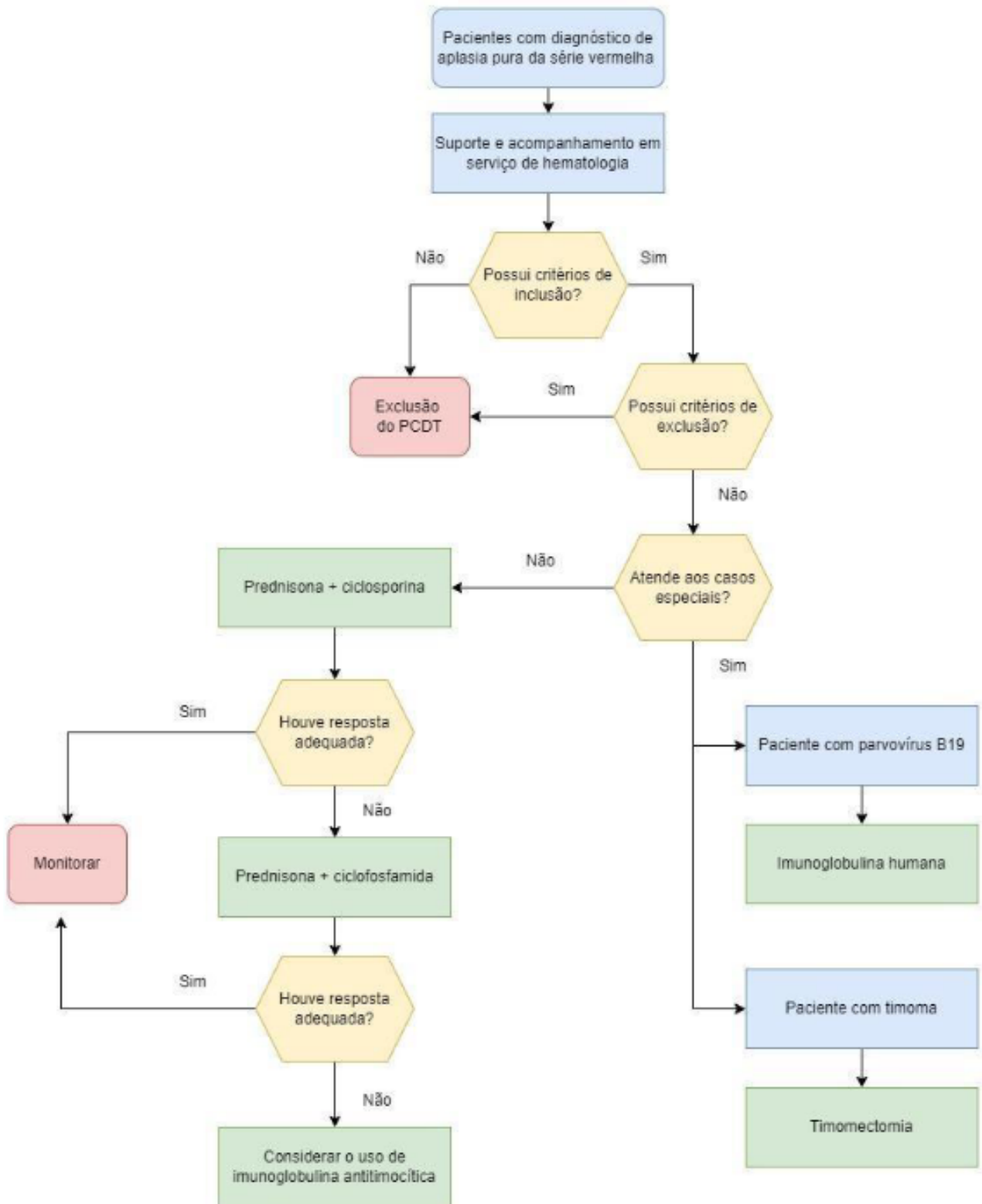
HLA – Antígeno de histocompatibilidade; PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Figura 2 - Fluxograma de tratamento de neutropenia congênita.



PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Figura 3 - Fluxograma de tratamento de aplasia pura de série vermelha



PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas