Protocolo de Atenção à Saúde

Protocolo de uso da azatioprina na anemia hemolítica autoimune

Área(s): RTD de Hematologia, Gerência de Serviços de Internação, Diretoria de Serviços de Internação/CATES/SAIS

Portaria SES-DF Nº 0000 de data , publicada no DODF Nº 0000 de data .

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

O presente protocolo foi elaborado a partir da consulta de dados atualizados de informações da Medline/Pubmed, Cochrane, American Society of Hematology e Uptodate (acesso 2020) no site http://www.uptodateonline.com.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Anemia hemolítica autoimune, AHAI, azatioprina.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram considerados 8 artigos relevantes no período de 2014 a 2020.

2- Introdução

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é patologia incomum em que autoanticorpos aderem à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticuloendotelial (hemólise). A AHAI pode ser classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos: por anticorpos “quentes” ou “frios”, a depender da temperatura em que a reação de aglutinação ocorre mais intensamente[1].

Diante de sua raridade, não há dados de prevalência ou incidência nacionais, porém estima-se que sua prevalência mundial seja 17:100.000 e mortalidade de 11%[1,2].

A azatioprina tem sido utilizada como opção terapêutica no tratamento das AHAI recaídas ou refratárias[3], com as vantagens de ser medicamento oral, seguro e com boa tolerabilidade, principalmente quando comparada a opções como a ciclofosfamida (oral ou venosa) e ciclosporina (com piores perfis de toxicidade e maior complexidade nos manejos), além de melhor custo (não necessita de exames específicos de monitorização ou internação).

Segundo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)[9], o custo diário do tratamento com a azatioprina 50mg é de R$13,96 (dose máxima) e R$ 6,98 (dose média = 100mg/dia), ciclofosfamida R$ 1,78 (oral) e R$ 12,06 (parenteral), ciclosporina R$ 66,64 (para paciente com 70 quilos) e imunoglobulina humana R$ 7.674,48 (400mg/mês para paciente com 70 quilos). Apesar da ciclofosfamida oral ser mais custo-efetiva, seu uso prolongado tem sido associado a neoplasia de bexiga, azoospermia, infertilidade e amenorreia[8].

Vale destacar que sua eficácia é comparável aos outros agentes citotóxicos, com documentação de resposta global de até 60% [2,3,6].

3- Justificativa

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios para utilização do medicamento Azatioprina fornecido pela SES-DF em caráter complementar ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

- D59.0 Anemia hemolítica autoimune induzida por droga
- D59.1 Outras anemias hemolíticas autoimunes

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

A clínica e a história natural da AHAI por anticorpos quentes são muito variáveis. O espectro da doença vai desde portadores assintomáticos de teste de Coombs reativo até paciente com anemia moderada a grave (hemoglobina entre 6-10 g/dL), onde os sintomas associam-se com o tempo de instalação da anemia e da capacidade funcional do indivíduo. Os sintomas mais comuns são dispnéia, fadiga, palpitações e cefaléia. O paciente exibe graus variados de palidez e icterícia, com esplenomegalia comumente presente. Em crianças, a doença é geralmente autolimitada; em adultos, é usualmente crônica, podendo apresentar exacerbação e remissão ao longo do tempo.

Na AHAI por anticorpos a frio, comumente há exacerbação da hemólise após exposição ao frio. A maioria dos pacientes apresenta anemia leve, palidez e fadiga. Em temperaturas mais frias pode haver piora da anemia com hemólise aguda, ocasionando hemoglobinemia, hemoglobinúria e icterícia. Acrocianose e fenômeno de Raynaud podem ocorrer, pois o sangue, nas extremidades, é mais suscetível às temperaturas externas. Os sintomas costumam aparecer de duas a três semanas após o início da infecção e se resolvem espontaneamente de duas a três semanas mais tarde[1,3].

O diagnóstico laboratorial é estabelecido com:

- Hemograma completo: deve evidenciar anemia caracterizada por hemoglobina abaixo de 13 g/dL em homens e abaixo de 12 g/dL em mulheres. Plaquetopenia (contagem total de plaquetas abaixo de 150.000/mm3) associa-se à síndrome de Evans;

- Teste de Coombs direto ou Teste Direto de Antiglobulina (TAD): deve ser positivo, caracterizando anticorpos ligados à superfície das hemácias;

- Testes para comprovação de hemólise: caracteriza-se por aumento de reticulócitos e desidrogenase láctica (DHL), além de redução dos níveis séricos de haptoglobina. A bilirrubina indireta pode estar elevada nos pacientes com hemólise grave. Para o diagnóstico de hemólise, pelo menos um destes testes deve estar alterado, sendo a haptoglobina o mais sensível;

- Identificação do anticorpo ligado à superfície das hemácias (realizada no teste de Coombs): na AHAI por anticorpo quente, o exame usualmente revela IgG ligada às hemácias; na AHAI por anticorpo frio, em geral revela C3 ligado às hemácias, sugerindo a presença de anticorpo da classe IgM[1,3,7].

6- Critérios de Inclusão

Serão incluídos neste protocolo os pacientes com diagnóstico de AHAI que preencham os seguintes critérios:

- Hemograma com anemia pelo menos moderada (Hb abaixo de 10 g/dL); e

- Teste de Coombs direto positivo e comprovação laboratorial de hemólise; e

- Que apresentem ausência de resposta, resposta parcial menor (hb < 10g/dl) ou efeitos colaterais que comprometam a continuidade de uma linha de tratamento prévio.

7- Critérios de Exclusão

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com AHAI e TAD negativo (ou seja, baixa probabilidade de resposta a azatioprina), perda de resposta, intolerância medicamentosa ou a contraindicação a seu componente exclui o paciente de seu uso.

8- Conduta

8.1 Conduta Preventiva

Não se aplica.

8.2 Tratamento Não Farmacológico

Não se aplica.

8.3 Tratamento Farmacológico

CASOS ESPECIAIS:

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria D de risco na gravidez: o fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto, os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como, por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existem outras drogas mais seguras.

Azatioprina atravessa a barreira placentária. Eventos adversos, incluem anomalias congênitas, imunossupressão, toxicidades hematológicas (linfopenia, pancitopenia) e retardo de crescimento intrauterino[4,5].

Quanto ao uso do medicamento concomitante à amamentação, a azatioprina e seus metabólitos são excretados no leite em baixas concentrações. Dados os efeitos adversos potencialmente graves, como a tumorigenicidade, recomenda-se que lactantes não façam uso do nmedicmento ou que suspendam o aleitamento materno[4].

PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Há sugestões de que a toxicidade da azatioprina pode aumentar com a presença de insuficiência renal, mas estudos controlados não confirmaram essa possibilidade.

Todavia, recomenda-se reduzir as dosagens usadas ao limite mínimo da faixa de doses terapêuticas e monitorar cuidadosamente a resposta hematológica. As dosagens devem ser reduzidas novamente caso ocorra toxicidade hematológica[4].

PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

É necessária cautela durante a administração da azatioprina a pacientes com disfunção hepática. Deve-se realizar regularmente hemogramas completos e testes de função hepática. Nesses pacientes, o metabolismo da azatioprina pode ser prejudicado e sua dosagem deve, portanto, reduzir-se ao limite mínimo da faixa de doses terapêuticas. A dosagem deve ser novamente reduzida caso ocorra toxicidade hepática ou hematológica.

Evidências limitadas sugerem que a azatioprina não é benéfica para os pacientes com deficiência de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HGFRT), ou síndrome de Lesch-Nyhan. Portanto, devido ao metabolismo anormal desses pacientes, não é prudente prescrever azatioprina – aumenta-se a toxicidade hematológica[4].

CRIANÇAS

Seguir as mesmas recomendações dos adultos[4].

8.3.1 Fármaco(s)

- 90770 - AZATIOPRINA 50 MG COMPRIMIDO - Farmácia do Componente Especializado (CEAF) e Uso Hospitalar (UH)

Legenda:

UH = Atendimento Hospitalar: disponível somente para pacientes internados (uso restrito hospitalar)

CEAF = Componente Especializado: dispensado pelas Farmácias do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica da Asa Sul, Ceilândia e Gama (mediante apresentação de receita médica e de todos os exames e documentos, exigidos pelo Protocolo e Diretrizes Terapêuticas).

8.3.2 Esquema de Administração

Tratamento	Dose/esquema	Duração	Advertência*
Azatioprina	1-3mg/kg/dia (dose máx. 200mg/dia)	Uso contínuo enquanto houver resposta	Gravidez e lactação

*Contra-indicação relativa

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

Os principais determinantes do tempo de tratamento são a dosagem de hemoglobina e a dose utilizada.

A azatioprina deve ser utilizada por pelo menos 60 dias para avaliação de efetividade. Sendo necessário o aumento de dose, o mesmo deve ser feito respeitando-se a tolerância do paciente e toxicidades. Caso não apresente incremento de hemoglobina após este período, sua utilização pode ser suspensa (refratariedade).

Deve-se manter a menor dose efetiva que mantenha os níveis de hemoglobina próximos a 10g/dl. O descalonamento da dose pode ser feito uma vez que se estabilize os níveis de hemoglobina, devendo ser efetivado com parcimônia e sob monitorização mais cuidadosa, avaliando-se também os parâmetros laboratoriais de hemólise.

O medicamento pode ser suspenso caso haja controle da hemoglobina (> 10g/dl) com doses inferiores a 50mg/dia[1,4].

9- Benefícios Esperados

Melhora dos sintomas de anemia.

Valor de hemoglobina próxima a 10g/dl.

Independência transfusional e do uso crônico de corticosteroides.

10- Monitorização

Os pacientes devem inicialmente ser monitorizados com hemograma completo pelo menos quinzenais enquanto houver anemia grave ou a critério médico. Deve ser mantida esta monitorização nos 2 primeiros meses do início do uso. Mensalmente deve ser feita avaliação das enzimas hepáticas e função renal. Nos pacientes com bom incremento de hemoglobiona no acompanhamento, a solicitação de exames futuros ficará a critério do médico assistente, sugerindo-se avaliação médica e hemograma com bioquimica a cada 3-4 meses para os pacientes com quadro estável e contagens seguras nos primeiros 2 anos de acompanhamento, podendo-se espaçar as avaliações após esse período nos pacientes com evolução favorável.

Se houver elevação de transaminases entre 3-5 vezes o valor de referência, recomenda-se redução da dose pela metade. Se houver elevação superior a 5 vezes o valor de referência, o medicamento deve ser suspenso. Também deve ser dada atenção para a ocorrência de leucopenia e neutropenia. Em pacientes com contagens de leucócitos entre 3.000-4.000/mm3, sugere-se observação com hemogramas pelo menos a cada 2 semanas e, se houver persistência por 4 ou mais semanas, redução de 25% da dose. Se os leucócitos se situarem entre 2.000-3000/mm3 ou os neutrófilos entre 1.000-1.500/mm3, sugere-se redução de 50% da dose. Se as contagens de leucócitos forem < 2.000/mm3 ou as de neutrófilos forem < 1.000/mm3, sugere-se a interrupção do uso do medicamento. Nos casos de suspensão, pode ser tentado o reinício com redução da dose em 50% (se já não realizada previamente). Nos casos que necessitem de 2 ou mais suspensões por toxicidade, o medicamento deve ser interrompido de forma definitiva[5].

O regime posológico utilizado deve ser o da menor dose eficaz para manutenção da hemoglobina em níveis desejáveis, conforme clinicamente indicado[6].

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Os pacientes com remissão da AHAI devem fazer um retorno de consulta com Médico Hematologista pelo menos a cada 3 meses no primeiro ano, posteriormente anualmente com médico Clínico Geral ou Hematologista para controle de hemograma. A qualquer momento em caso de anemia ou recidiva dos sintomas o paciente pode retornar para consulta especializada (hematologia) não programada.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

O TER encontra-se no anexo.

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Será feito por meio da análise do incremento da hemoglobina (pelo menos 1g/dl ou independência transfusional), da adesão ao tratamento e continuidade do uso e da diminuição de internações hospitalares.

14- Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Hemolítica Autoimune. PORTARIA CONJUNTA No 27, DE 26 DE NOVEMBRO DE 2018.

2. Alberto Z, Wilma B. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. doi:10.3324/haematol.2014.114561.

3. Quentin A. Hill, Robert Stamps, Edwin Massey, John D. Grainger, Drew Provan, and Anita Hill. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. British Journal of Haematology, 2017, 176, 395–411.

4. Aspen Pharma. IMURAN comprimidos, Modelo de bula profissional de saúde.

5. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Retocolite Ulcerativa. Relatório de recomendação. Novembro de 2019.

6. Ronald S. Go, Jeffrey L. Winters, and Neil E. Kay. How I treat autoimmune hemolytic anemia. Blood, 1 june 2017, volume 129, number 22.

7. Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia – a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. The Netherlands Journal of Medicine vol. 69, no 4, April 2011, 177 - 184.

8. Gaffney, K and Scott, D. G. I. Azathioprine and cyclophosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis. British journal of rheumatology 1998; 37: 824-836.

9. Anvisa – CMED https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/anos-anteriores/arquivos/lista_conformidade_2021_02_v2.pdf

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA

Eu,_____(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso da azatioprina, indicada para o tratamento da anemia hemolítica autoimune.

Os termos médicos foram explicados e todas as 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 melhoras:

- redução da hemólise, com elevação dos níveis de hemoglobina e melhora dos sintomas.

Fui também claramente informado(a) a respeito dos potenciais efeitos adversos deste medicamento:

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

Estou ciente de que o(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(s) ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal	
Médico responsável:	CRM: UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:_____	