

**PORTARIA SAS/MS Nº 227 DE 10 DE MAIO DE 2010 (\*)**

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

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a aplasia pura adquirida crônica da série vermelha 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, precisão de indicação e posologia;

Considerando a Consulta Pública SAS Nº 14, de 31 de março de 2010;

Considerando a Portaria SAS/MS Nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde – SAS; e

Considerando a avaliação da Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Atenção Especializada, resolve:

**Art. 1º - Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - APLASIA PURA ADQUIRIDA CRÔNICA DA SÉRIA VERMELHA.**

§ 1º - O Protocolo, objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha, 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.

§ 2º - É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§ 3º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º - 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. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.**

**ALBERTO BELTRAME**

(\*)

Retificado no Diário Oficial da União nº 109, de 10 de junho de 2014, seção i, página 51

## ANEXO

### PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

#### APLASIA PURA ADQUIRIDA CRÔNICA DA SÉRIE VERMELHA

##### 1. METODOLOGIA DE BUSCA DE LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados do Medline/Pubmed, Embase e Cochrane na data de 22 de fevereiro de 2010.

Na base de dados Medline/Pubmed foi utilizada a estratégia: "Red-Cell Aplasia, Pure"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh], sem limite de data, limitada para estudos em humanos. A busca resultou em 149 artigos. Nenhum ensaio clínico randomizado foi encontrado nesta busca. Os artigos identificados como relatos de casos foram excluídos, sendo que a maioria das recomendações deste protocolo deriva de estudos observacionais e recomendações de especialistas. Na base de dados Embase foi repetida a mesma busca acima e não foram identificados estudos relevantes que não haviam sido encontrados na busca do Medline/Pubmed. Na biblioteca Cochrane, não foram localizadas revisões sistemáticas relacionadas ao tema.

Também foram consultados livros textos de hematologia, e o UpToDate 17.3, através do site <http://www.uptodateonline.com/online/index.do>.

##### 2. INTRODUÇÃO

A aplasia pura adquirida crônica da série vermelha (APASV) é uma síndrome clínica rara, caracterizada por anemia grave, hipoproliferativa (caracterizada por reticulocitopenia importante) e marcada diminuição ou até inexistência de eritroblastos em medula óssea apresentando presença normal de precursores das outras séries celulares (1-3).

A APASV pode ocorrer como doença primária (também chamada de idiopática) ou secundária a diversas outras doenças. Dentre as causas secundárias destacam-se as doenças auto-imunes, neoplasias, linfoproliferações, infecções virais, após transplante de células tronco hematopoéticas alogênico ABO-incompatível e uso de medicamentos(1, 2) (Quadro 1).

A APASV pode se manifestar de maneira aguda e autolimitada, frequentemente observada em crianças, e de maneira crônica, mais freqüente em adultos(2).

Estudos observacionais apontam uma sobrevida média superior a 10 anos para os casos de APASV idiopática, podendo ser significativamente menor nos casos de doença secundária, conforme a doença de base(1, 3). Não foram localizados estudos de prevalência de APASV.

Postula-se que um mecanismo envolvendo auto-imunidade (auto-anticorpos da classe IgG) e ativação de linfócitos T citotóxicos e Natural Killers estejam envolvidos no desenvolvimento da aplasia, com destruição dos precursores eritróides ainda na medula óssea(1, 2).

Quadro 1: Causas secundárias de Aplasia Pura da Série Vermelha

Medicamentos
Fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, sulfametoxazol-trimetoprim, zidovudina, cloranfenicol, linezolida, dapsona, penicilina, rifampicina, lamivudina, clorpropamida, estimulantes da eritropoese, micofenolato de mofetila, azatioprina, tacrolimo, fludarabina, cladribina, alopurinol e metildopa.
Infecções
Parvovírus B19, HIV, Hepatites Virais.
Causas Auto-imunes
Anemia hemolítica auto-imune, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide, Transplante de medula óssea ABO incompatível.
Neoplasias Linfóides
Leucemia Linfocítica Crônica, Leucemia de grandes linfócitos granulares, Doença de Hodgkin, Linfoma não-Hodgkin, Mieloma Múltiplo.
Neoplasias Mielóides
Leucemia mielóide crônica, Metaplasia mielóide agnogênica com mielofibrose, prodromo de síndrome mielodisplásica.
Outras causas
Timoma, gestação.

Fonte: Referências 1 e 2.

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

- D60.0 Aplasia pura adquirida crônica da série vermelha

### 4. DIAGNÓSTICO

#### 4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

As manifestações clínicas da doença são aquelas em consequência da anemia ou da doença de base causadora, quando esta estiver presente. Como a anemia tem início insidioso, é comum que os pacientes tenham sintomatologia leve ou ausente no diagnóstico.

Para investigação das causas secundárias de APASV deve-se pesquisar na anamnese o uso de medicamentos, exposição a fármacos e infecções. No exame físico devem ser pesquisados sinais clínicos indicativos de alguma doença de base.

## 4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial é realizado na presença de todos os achados abaixo (1-3):

a) anemia normocítica e normocrômica, com série vermelha com morfologia normal na periferia;

b) reticulocitopenia importante (reticulócitos < 10.000/microL);

c) contagens normais de plaquetas e leucócitos;

d) medula óssea com megacariopoese, linfopoese e mielopoese normais com ausência ou redução significativa de precursores eritróides.

Para a investigação e exclusão de causas secundárias da APASV, os seguintes exames iniciais devem ser solicitados:

- Hemograma completo, com análise de esfregaço periférico e contagem de reticulócitos;

- Tomografia computadorizada de tórax para investigação de timoma;

- Anti-HIV, anti-HCV;

- Biópsia e aspirado de medula óssea;

- Anticorpo antinuclear.

## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Deverão ser incluídos nesse protocolo todos os pacientes com diagnóstico de APASV idiopática que não entrarem em remissão em 1 mês e em caso de APASV secundária, que não tenham respondido ao tratamento da doença de base ou após suspensão do medicamento causador por um mês.

## 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão ser incluídos os pacientes com intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos constantes neste Protocolo.

## 7. CASOS ESPECIAIS

### 7.1 PACIENTES COM TIMOMA

Pacientes que tiverem o diagnóstico de timoma tem uma incidência de desenvolvimento de APASV de 5%. Atualmente, recomenda-se a realização de timectomia nestes casos com taxas de resposta descritas na literatura de 25%-30%(3). Apesar disso, alguns trabalhos mais recentes mostraram que somente a realização da timectomia não é suficiente para o tratamento, necessitando do uso de medicamentos imunossupressores(4,5). Em relação ao uso destes medicamentos, um estudo com 41 pacientes com timoma e APASV, sugeriu que a resposta a esquemas terapêuticos contendo ciclosporina seria maior e mais sustentada(4). Apesar da limitação dos estudos recomenda-se o uso de medicamentos imunossupressores nesses casos.

## 7.2 PACIENTES COM INFECÇÃO POR PARVOVÍRUS B19

Pacientes com infecção crônica pelo Parvovírus B19 estabelecida (presença de um pequeno número de proeritroblastos vacuolados gigantes na biópsia de medula; presença de anticorpos anti-B19 IgM no soro ou detecção do DNA viral soro por técnicas de biologia molecular), alguns estudos sugerem a utilização da imunoglobulina intravenosa nos casos de anemia importante e infecção crônica em pacientes imunossuprimidos, aparentemente com boas taxas de remissão, porém com muitas recidivas(6-8). Estes estudos são todos observacionais (séries de casos e relatos de caso). Pela gravidade desta condição clínica, sugere-se o uso deste medicamento, apesar da fragilidade evidência encontrada na literatura.

## 7.3 APASV SECUNDÁRIA AO USO DE ALFAEPOETINA HUMANA

Os pacientes que desenvolvem APASV secundária ao uso de alfaepoetina humana devem ter seu atendimento inicial centrado na suspensão deste medicamento. Como o mecanismo de desenvolvimento desta complicação é a formação de anticorpos, está indicado o uso dos medicamentos imunossupressores neste cenário clínico. Recentemente, um peptídeo agonista do receptor da eritropoetina foi utilizado em 14 pacientes com insuficiência renal crônica e APASV, com diminuição da necessidade de transfusões e melhora dos níveis de hemoglobina (9). Por ainda não haverem estudos com maior número de pacientes e com delineamentos mais rigorosos, este medicamento precisa ter sua utilidade comprovada e ainda não podendo ser recomendado na prática médica.

## 8. TRATAMENTO

O tratamento da aplasia pura adquirida da série vermelha varia de acordo com a etiologia estabelecida da doença. Durante a avaliação inicial do paciente, um suporte transfusional adequado deverá ser oferecido de acordo com os sintomas apresentados secundários à anemia. Nos casos de APASV secundária a outras doenças e medicamentos, o tratamento primário será dirigido à doença de base e suspensão das possíveis fármacos relacionados ao desenvolvimento da aplasia.

Em cerca de 10% a 12% dos casos de aplasia pura adquirida da série vermelha idiopática pode ocorrer remissão espontânea da doença em curto espaço de tempo e recomenda-se aguardar pelo menos 1 mês antes de iniciar tratamento imunossupressor específico(3).

Naqueles pacientes em que não houver melhora com o tratamento da doença de base, a APASV deve ser tratada como uma doença imunológica e então medicamentos imunossupressores são recomendados. Dentre estes medicamentos diversos esquemas terapêuticos já foram descritos. Uma abordagem sugerida é uso da prednisona com medicamento inicial, seguido de adição de ciclofosfamida. Nos pacientes resistentes a estes dois medicamentos, pode ser utilizada a ciclosporina(1, 3).

A resposta a todos os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da APASV é semelhante e não existem estudos comparativos que permitam a comparação entre eles. Portanto a seleção entre estes medicamentos é baseada nos seus perfis de efeitos adversos.

Nos pacientes com infecção crônica pelo Parvovírus B19 e imunossupressão recomenda-se o uso de imunoglobulina intravenosa (vide item casos especiais).

### PREDNISONA

A prednisona foi o primeiro medicamento a ser utilizado para o tratamento da APASV e atualmente permanece como a primeira escolha no tratamento destes pacientes(1-3). Em uma série de pacientes descrita por Clark e colaboradores em 1984, 10/27 (37%) pacientes responderam ao tratamento, com um período médio de resposta de 2,5 semanas(10). Outro estudo retrospectivo com 25 pacientes mostrou taxas semelhantes de resposta com estes medicamentos (36%) e as taxas descritas na literatura variam de 30 a 62%(3). A taxa de remissão nos pacientes que usaram corticosteróides em um estudo retrospectivo proveniente de um registro nacional japonês que incluiu 185 pacientes foi de 60%(11).

Apesar da boa resposta, uma das limitações ao uso desta classe de medicamentos é alta taxa de recidiva: até 80% quando o medicamento é diminuído nos dois primeiros anos de tratamento(3, 10). Uma segunda limitação é o grande índice de morbidade causado pelo uso crônico desta classe de medicamentos como miopatia, infecções, hiperglicemia e osteoporose (3). No mesmo estudo de Clark, os pacientes com recidiva que recebiam novamente o tratamento com corticosteróides apresentavam novamente uma boa taxa de resposta (10/13, 77%) (10). É recomendado que o fármaco iniciado seja retirado gradualmente, em uma tentativa de diminuir a incidência de recidiva e atingir uma dose mínima necessária para manter o paciente em remissão.

### CICLOFOSFAMIDA

A ciclofosfamida é um agente alquilante que pode ser utilizado no tratamento da APASV isoladamente ou em associação aos corticosteróides nos casos em que a resposta aos últimos não for adequada(1). O uso deste medicamento isoladamente tem taxas de resposta descritas na literatura entre 7% e 20%, enquanto que a sua utilização em combinação com corticosteróides pode atingir 40%-60%, sendo atualmente recomendado seu uso somente desta maneira(2). O tempo médio para resposta é de 11 a 12 semanas. Após atingir a resposta adequada, o tratamento com corticosteróides deve ser diminuído e, após, o tratamento com ciclofosfamida deve ser reduzido até a sua suspensão após a normalização do hematócrito (3).

A remissão obtida com esquemas que utilizam ciclofosfamida parece ser maior quando comparada com esquemas utilizando somente corticosteróides ou mesmo ciclosporina(3). Porém, cabe salientar que o uso crônico de agentes alquilantes pode trazer complicações importantes, como neoplasias secundárias e infertilidade relacionadas à dose cumulativa e tempo de tratamento. Por estes efeitos adversos graves, não é recomendado o uso de ciclofosfamida por mais de 6 meses.

## CICLOSPORINA

Estudos que avaliaram a utilização da ciclosporina no tratamento da APASV mostraram taxas de resposta entre 65%-87% (3). Em um estudo com 150 pacientes, dentre os quais 38 receberam ciclosporina, a taxa de resposta foi de 82%, sendo de 87% nos pacientes com APASV primária e 73% naqueles com causas secundárias(12).

Um estudo retrospectivo proveniente de um registro nacional japonês que incluiu 185 pacientes, sendo que destes 62 pacientes com APASV primária, mostrou uma taxa de remissão de 74% nos pacientes que usaram ciclosporina. Os pacientes tratados somente com ciclosporina (n=23) ficaram livres de transfusão em média 82 dias após o início do tratamento(11). Em pacientes que necessitam de tratamento de manutenção, o uso deste medicamento parece aumentar o tempo livre de recidiva: 103 meses nos pacientes em uso de terapia combinada de ciclosporina com corticosteróides e 33 meses nos pacientes somente em uso de corticosteróides ( $p<0,01$ )(11). Apesar destas possíveis vantagens do tratamento com ciclosporina, não foi possível comprovar até o momento uma superioridade desse medicamento em relação aos corticosteróides em termos de sobrevida geral(3).

Quando utilizada, a ciclosporina deve ser mantida por até 3 meses caso ocorra resposta clínica adequada. Sua retirada deve ser gradual, a exemplo dos corticosteróides, uma vez que a recidiva da doença é comum quando o fármaco é suspenso abruptamente (3, 11). Cabe ressaltar que a terapia com ciclosporina não é isenta de complicações e a nefrotoxicidade pode representar uma limitação importante do tratamento.

### 8.1 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20mg;
- Ciclofosfamida: drágeas de 50mg;
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100mg, solução oral 100mg/mL;
- Imunoglobulina: frascos-ampola de 0,5; 1,0; 2,5, 3,0; 5,0 e 6,0g.

### 8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

**PREDNISONA:** a dose preconizada é de 60mg por dia em doses divididas. Este medicamento deve ter a sua dose diminuída gradativamente depois de identificada resposta clínica.



**CICLOFOSFAMIDA:** a dose inicial deve ser de 2 a 3mg/kg dia. Outro esquema proposto é iniciar com 50mg/dia, via oral, e aumentar a dose semanalmente ou a cada 2 semanas, em 50mg, até uma dose máxima de 150mg por dia, de acordo com as contagens de plaquetas e leucócitos. Após atingir resposta clínica adequada, sua dose deve ser gradualmente reduzida em 3 meses.

**CICLOSPORINA:** não é consenso na literatura qual a melhor dose a ser utilizada. Um esquema proposto é uso de 12mg/kg por dia, dividida em duas administrações diárias(1). Alguns estudos demonstraram que doses menores podem ser adequadas e, por isso, preconiza-se que seja utilizada a dosagem sérica dos níveis de ciclosporina como monitorização da dose ideal a ser utilizada(3).

**IMUNOGLOBULINA:** Pela natureza da evidência disponível para este medicamento, diversos esquemas terapêuticos já foram descritos, não existindo um esquema terapêutico padrão, variando desde 400 mg/Kg por 5 dias até 1.000 mg/Kg por 3 dias.

### 8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento pode variar conforme o medicamento utilizado, idealmente até remissão da doença. Pacientes com recidivas frequentes podem necessitar de tratamento continuado para manter a remissão. Preconiza-se que o tratamento com ciclofosfamida não ultrapasse 6 meses.

### 8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Recuperação da anemia com aumento do número de reticulócitos e redução dos sintomas clínicos de anemia;
- Redução da necessidade transfusional.

## 9. MONITORIZAÇÃO

**PREDNISONA:** glicemia de jejum, potássio, colesterol total, triglicerídeos e aferição da pressão arterial antes do início do tratamento. Durante o uso de corticosteróides o paciente deve ser reavaliado clinicamente no mínimo trimestralmente e laboratorialmente no mínimo anualmente. Estes medicamentos devem ser usados pelo menor tempo possível, desde que haja resposta clínica adequada.

**CICLOFOSFAMIDA:** hemograma e plaquetas semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente ou se mudança nas doses. Também deve ser realizado controle de testes hepáticos (ALT, AST, GGT e bilirrubinas), na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros seis meses e depois trimestralmente.

**CICLOSPORINA:** monitorização dos níveis séricos do fármaco. Manter nível sérico entre 100-200ng/mL. Pressão arterial sistêmica e função renal (creatinina) antes



do início do tratamento e repetidas a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. Se houver o desenvolvimento de hipertensão, deve ser realizada redução de 25% a 50% da dose de ciclosporina; persistindo hipertensão após esta redução o tratamento deve ser suspenso.

**IMUNOGLOBULINA:** pacientes em uso deste medicamento podem apresentar reações adversas relacionadas à sua infusão (febre, náusea, vômito) e devem ter a infusão suspensa se apresentarem qualquer destes sintomas. Deve ser usado com cuidado em pacientes com condições que possam levar a perda de função renal (idosos, doença renal prévia, diabetes melito, sepse) por existirem relatos de casos de indução de insuficiência renal aguda com o seu uso. Outra complicação descrita com o uso deste medicamento é anemia hemolítica. Para a monitorização destes efeitos adversos devem ser utilizados exames laboratoriais (nível sérico de creatinina, hemograma) e avaliação clínica de efeitos adversos relacionados à infusão e débito urinário.

## 10. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexiste uma recomendação formal de tempo para o acompanhamento pós tratamento dos pacientes com aplasia pura adquirida da série eritróide. Como a recidiva desta doença é bastante comum com os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis e os níveis de evidência na literatura não são ideais, visto ser a APASV uma doença rara, sugere-se que esses pacientes sejam acompanhados em serviço especializado de Hematologia e Hemoterapia por, pelo menos, 5 anos.

## 11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes sob suspeita de terem adquirido a aplasia pura da série vermelha devem ser encaminhados serviços especializados em hematologia para seu adequado diagnóstico e inclusão no protocolo de tratamento.

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses do medicamento prescrito e dispensado, da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

## 12. TERMO DE RESPONSABILIDADE E ESCLARECIMENTO (TER)

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

## 13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schier SL. Acquired pure red cell aplasia. In: Mentzer WC, Landaw SA, editors. UpToDate; 2009.

2. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Apr;23(2):249-59.
3. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol*. 2008 Aug;142(4):505-14.
4. Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Nakao S, Urabe A, Dan K, et al. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group. *Haematologica*. 2008 Jan;93(1):27-33.
5. Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. *Br J Haematol*. 2006 Nov;135(3):405-7.
6. Koduri PR, Kumapley R, Valladares J, Teter C. Chronic pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: use of intravenous immunoglobulin--a report of eight patients. *Am J Hematol*. 1999 May;61(1):16-20.
7. Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med*. 1989 Aug 24;321(8):519-23.
8. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, Berry JM, Antunez-de-Mayolo J, Astrow A, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med*. 1990 Dec 15;113(12):926-33.
9. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, Stead RB, Duliege A, Froissart M, et al. A Peptide-Based Erythropoietin-Receptor Agonist for Pure Red-Cell Aplasia. *N Engl J Med*. 2009;361:1848-55.
10. Clark DA, Dessypris EN, Krantz SB. Studies on pure red cell aplasia. XI. Results of immunosuppressive treatment of 37 patients. *Blood*. 1984;63(2):277-86.
11. Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, et al. Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica*. 2007 Aug;92(8):1021-8.
12. Mamiya S, Itoh T, Miura AB. Acquired pure red cell aplasia in Japan. *Eur J Haematol*. 1997 Oct;59(4):199-205.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (Alterado conforme  
Diário Oficial da União nº 109, de 10 de junho de 2014, seção i, página 51)

Ciclofosfamida, ciclosporina e imunoglobulina humana.

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) ciclofosfamida, ciclosporina e imunoglobulina humana indicado(s) para o tratamento da aplasia pura adquirida da série vermelha.

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 SEGUINTE MELHORIAS:

- Recuperação da anemia com aumento do número de reticulócitos;
- Redução dos sintomas clínicos de anemia;
- Redução da necessidade de transfusões.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes CONTRA-INDICAÇÕES, POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS E RISCOS:

- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina e imunoglobulina na gravidez, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;

- a ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto.

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

- PARA CICLOSPORINA: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídeos, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada a temperatura e aumento das mamas;

- PARA CICLOFOSFAMIDA: náuseas, vômitos, perda de cabelo, risco aumentado de infecções, anemia, toxicidade para medula óssea, infecções na bexiga, risco de sangramento (redução do número de plaquetas);

