SÍNDROME DE FALÊNCIA MEDULAR (Anemia Aplástica, Neutropenias e Aplasia Pura de Série Vermelha)		
Portaria SAS/MS n° 23 – 04/11/2022		
Critérios de Inclusão Gerais (*)	Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes que, na ausência de doenças primárias possivelmente causadoras de falência medular, apresentem medula óssea hipocelular, com diminuição de, pelo menos, um dos elementos hematopoiéticos e seus precursores, na ausência de células estranhas à medula óssea, fibrose ou hematofagocitose E, um dos diagnósticos a seguir: - Anemia Aplástica adquirida grave ou muito grave; ou - Anemia Aplástica adquirida moderada e que, no acompanhamento médico, necessitem de transfusão significativa (definida como todo paciente que se apresente ou que se torne dependente de transfusão de hemácias ou plaquetas com uso de repetidas transfusões para manter o nível de hemoglobina maior de 7 g/dL ou uma contagem de plaquetas acima de 20.000/µL) ou uso frequente de antibióticos devido a episódios de neutropenia febril. Também serão incluídos os pacientes com os seguintes diagnósticos clínicos ou moleculares: - Neutropenia Crônica (constitucional) Grave (neutropenia congênita ou idiopática) **OU** - Neutropenia Cíclica, com contagem de neutrófilos abaixo de 200/mm^3 **OU** - Aplasia Pura de Série Vermelha (APSV) idiopática e que não entraram em remissão após um mês **OU** - Aplasia Pura de Série Vermelha (APSV) secundária e que não tenham respondido ao tratamento da doença de base ou à retirada do medicamento causador da aplasia por, pelo menos, um mês.	
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	- Pacientes com diagnóstico de **Aplasia Pura da Série Vermelha (APSV)** de acordo com os critérios de inclusão gerais (*).	- Pacientes com diagnóstico de **Anemia Aplástica ou Aplasia Pura da Série Vermelha (APSV)** de acordo com os critérios de inclusão gerais (*).

DIAF Diretoria de Assistência Farmacêutica

Anexos Obrigatórios	- 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; - Tomografia computadorizada de tórax para exclusão de timoma; - Beta-HCG para sexo feminino < 55 anos (ou declaração médica de que a paciente está na menopausa ou foi submetida a histerectomia ou laqueadura).	- Hemograma, com contagem de plaquetas e reticulócitos; Sorologias para HIV, hepatite B, hepatite C, EBV e CMV; PPD; pesquisa de FAN (fator antinuclear), fator reumatóide; dosagem de vitamina B12 e ácido fólico; - Análise morfológica da medula óssea sem sinais de síndrome mielodisplásica hipoplástica; - A pesquisa de células GPI (glicofosfatidilinusitol) negativa para o diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de Anemia Aplástica adquirida; - Beta-HCG para sexo feminino < 55 anos (ou declaração médica de que a paciente está na menopausa ou foi submetida a histerectomia ou laqueadura).
Administração	Iniciar com 50 a 100 mg/dia, via oral, podendo ser titulada até dose de 150 mg/dia. A mediana de resposta é de 12 semanas. Caso ocorra resposta, a dose da Ciclofosfamida deve ser reduzida paulatinamente.	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). Em seguida à estabilização da dose do medicamento, esta dose deve ser administrada por mais 1 ano, **totalizando 2 anos de uso de Ciclosporina.**
Prescrição Máxima Mensal	186 drágeas	496 caps (10mg), 496 caps (25mg), 496 caps (50mg), 248 caps (100mg) e 5 fr.(solução oral)
Monitoramento	**Aplasia Pura de Série Vermelha:** 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.	

DIAF
Diretoria de Assistência Farmacêutica

		Anemia Aplásica: Reavaliação médica após 6 meses, a fim de verificar a resposta ao tratamento, por meio de hemograma, contagem de reticulócitos, análise de mielograma, biópsia de medula óssea e análise de cariótipo. O nível sérico de ciclosporina deve ser avaliado semanalmente até atingir 150 a 400 ng/mL. Após atingir o nível sérico esperado, caso o paciente permaneça estável, devem ser reavaliados a cada 4 semanas até completar 6 meses de tratamento. Além disso, 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.
Exclusão	- Toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento; - 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.	
Tempo de Tratamento	Não é recomendado o uso de Ciclofosfamida por **mais de 6 meses.**	Para os pacientes que apresentam resposta clínica, a Ciclosporina deve ser desmamada lentamente em 18 meses, totalizando 24 meses de tratamento. **Caso não haja resposta em 3 a 6 meses, o medicamento deve ser suspenso.**
Medicamento	**IMUNOGLOBULINA HUMANA**	
CID 10	**D60.0, D60.1, D60.8**	
Apresentação	2,5 g e 5,0 g (frasco-ampola)	
Inclusão	- Pacientes com diagnóstico de **Aplasia Pura Da Série Vermelha** de acordo com os critérios de inclusão gerais (*); **E** - Infecção por parvovírus B19 e em tratamento de imunossupressão.	

DIAF
Diretoria de Assistência Farmacêutica

Anexos Obrigatórios	- 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	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	- Toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento; - 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.
Medicamento	**ELTROMBOPAGUE**
CID 10	**D61.0, D61.1, D61.2, D61.3, D61.8.**
Apresentação	25 mg e 50 mg (comprimido)
Inclusão	- Pacientes com idade igual ou superior a **6 anos** com diagnóstico de **Anemia Aplástica** de acordo com os critérios de inclusão gerais (*).

DIAF
Diretoria de Assistência Farmacêutica

Anexos Obrigatórios	- 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 (glicofosfatidilinusitol) negativa para o diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna. **<u>Este medicamento tem REAVALIAÇÃO CENTRAL:</u>** **Em reavaliações:** dosagem de AST/ALT, gama glutamil transferase (Gama-GT), fosfatase alcalina e bilirrubinas.
Administração	Dose inicial para **adultos e adolescentes** (12 e 17 anos): 150 mg/dia. Dose inicial para **pacientes asiáticos e crianças** (6 e 11 anos): 75 mg/dia
Prescrição Máxima Mensal	186 cp (25 mg) 93 cp (50 mg)
Monitoramento	Reavaliação médica após 6 meses, a fim de verificar a resposta ao tratamento, por meio de hemograma, contagem de reticulócitos, análise de mielograma, biópsia de medula óssea e análise de cariótipo. Monitorização de lesão e função hepática, com dosagem de TGO, TGP, gama glutamil transferase (Gama-GT), fosfatase alcalina e bilirrubinas.
Exclusão	- Toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento; - 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; - Idade inferior a 6 anos.
Tempo de Tratamento	Indeterminado. **Caso não haja resposta em 3 a 6 meses, o medicamento deve ser suspenso.**
Medicamento	**FILGRASTIM**
CID 10	**D70, D610, D611, D612, D613 e D618**
Apresentação	300mcg/mL (solução injetável)
Inclusão	- Pacientes com diagnóstico de **Neutropenia** de acordo com os critérios de inclusão gerais (*).

DIAF Diretoria de Assistência Farmacêutica

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. Caso pacientes em uso de Filgrastim apresentem efeitos adversos, os médicos devem avaliar o risco-benefício do tratamento e, se necessário, interrompê-lo.	
Exclusão	- Toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento; - 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.	
Tempo de Tratamento	Indeterminado.	
Associações Não Permitidas	Ciclofosfamida + Ciclosporina	
Validade dos Exames	Exames de Imagem e Biópsia: **12 meses** PPD: **12 meses** Demais exames Imunológicos: **6 meses** Demais Exames: **3 meses** Beta-HCG: **30 dias**	
Especialidade Médica	**Novas Solicitações e Adequações**	Hematologista
	Renovações Sem Alterações	Hematologista

DIAF
Diretoria de Assistência Farmacêutica

*** 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.**

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