

Dermatomiosite e Polimiosite

Portaria SAS/MS nº 206, de 23 de abril de 2010. (Republicada em 27.08.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada revisão da literatura até a data de 15/01/2010 nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

No Medline/Pubmed foi utilizada a estratégia “*dermatomyositis/therapy*”[Mesh Term] OR “*polymyositis/therapy*”[Mesh Term] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND “humans”[MeSH Term], obtendo-se 68 estudos. No Embase, foi utilizada a estratégia (*dermatomyositis/exp* OR *polymyositis/exp*) AND *drug therapy/exp* AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim”, obtendo-se 130 estudos. Quando analisados individualmente, a maioria foi excluída por referir-se a outras condições clínicas, apresentar desfechos sem relevância para o presente protocolo ou avaliar medicamentos sem registro no país. Foram incluídos 15 estudos considerados relevantes.

A busca na biblioteca Cochrane identificou uma revisão sistemática relacionada ao tema, já localizada acima.

Foram incluídos uma diretriz internacional de tratamento, capítulos de livro-texto, capítulo relacionado ao tema no *UpToDate*, versão 17.3, e artigos não indexados considerados relevantes pelos autores.

2 INTRODUÇÃO

As miopatias inflamatórias, grupo heterogêneo de doenças, se caracterizam por fraqueza muscular proximal e elevação sérica de enzimas originadas da musculatura esquelética. Embora não existam sistemas de classificação de doença prospectivamente validados, a classificação originalmente proposta por Bohan e Peter¹ é amplamente utilizada. São reconhecidos cinco subtipos de doença: polimiosite primária idiopática (PM), dermatomiosite primária idiopática (DM), PM ou DM associada à neoplasia, PM ou DM juvenil e PM ou DM associada a outras doenças do colágeno. Atualmente, um projeto internacional multidisciplinar está em andamento para desenvolver um consenso sobre critérios de classificação das miopatias inflamatórias².

Tanto na PM quanto na DM, a principal manifestação é fraqueza proximal e simétrica das cinturas pélvica e escapular e da musculatura cervical. Dependendo do grau da perda de força, pode ocorrer desde fadiga e intolerância ao exercício até marcha cambaleante e dificuldade para subir escadas. A evolução tende a ser gradual e progressiva. Poucos pacientes apresentam mialgia associada. Disfagia, distúrbios cardíacos, acometimento respiratório, vasculite e calcificações subcutâneas (calcinoses) são manifestações extramusculares possíveis.

A DM se diferencia da PM pelo acometimento cutâneo. As pápulas de Gottron são consideradas patognomônicas de DM. Consistem de pápulas róseas ou violáceas localizadas nas superfícies extensoras das articulações interfalângicas e metacarpofalângicas, cotovelos, joelhos e maléolo medial. O sinal de Gottron é um eritema macular com a mesma distribuição das pápulas de Gottron. O heliótropo, caracterizado por lesões eritematosas ou violáceas nas pálpebras superiores, é outro sinal típico. Além destes, são observadas manchas ou placas eritematosas desencadeadas por fotoexposição com distribuição característica no tórax superior – ombros, dorso (sinal do xale) e/ou pescoço – e no tórax anterior em “V” (sinal do decote). Fissuras e descamação podem ocorrer nas polpas digitais dos quirodáctilos e são referidas como “mãos de mecânico”³.

Consultores: Claiton Viegas Brenol, João Carlos Tavares Brenol, Luiz Roberto de Fraga Bruschi, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Edição Final: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

A etiologia das miopatias inflamatórias permanece desconhecida. Há relatos de associação com antígenos de histocompatibilidade, agentes ambientais e autoimunidade. A incidência anual de DM e PM é estimada em menos de 10 casos por milhão de indivíduos. As mulheres são mais afetadas do que os homens, numa proporção aproximada de 2:1, havendo um pico bimodal de surgimento da doença entre 5 – 15 anos de idade e entre 45 – 65 anos⁴.

O curso da doença é variável. A maioria dos pacientes responde satisfatoriamente ao tratamento inicial com glicocorticoides, especialmente os com DM. Adicionalmente, podem-se identificar outros padrões evolutivos com um período de remissão inicial seguido de um ou mais episódios de recidiva, curso monocíclico ou refratário ao tratamento usual. Dentre os fatores de mau prognóstico, podem ser destacados diagnóstico inicial em idosos, grau avançado de fraqueza muscular no momento do diagnóstico, disfunção da musculatura respiratória, presença de disfagia, demora no início do tratamento após 6 meses do início dos sintomas, comprometimento pulmonar (doença intersticial pulmonar) ou cardíaco (miocardite) e associação com neoplasia⁵⁻⁷.

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

- M33.0 Dermatomiosite juvenil
- M33.1 Outras dermatomiosites
- M33.2 Polimiosite

4 DIAGNÓSTICO

Os critérios clássicos descritos por Bohan e Peter ainda são úteis para a orientação diagnóstica de DM/PM. Após a exclusão de outras etiologias, como infecciosas, metabólicas, tóxicas, distróficas, endocrinológicas e de miopatias mitocondriais e por corpúsculo de inclusão^{1,2,8}, devem ser levados em consideração os seguintes critérios, conforme Tabela 1:

- fraqueza muscular proximal das cinturas pélvica e escapular;
- evidência de miosite à biópsia muscular – os parâmetros mais utilizados para evidenciar inflamação muscular incluem necrose de fibras musculares dos tipos I e II; fagocitose de elementos celulares; degeneração e regeneração de fibras musculares com variação em seus diâmetros; e infiltrado linfomonocitário endomisial, perimisial, perivascular ou intersticial;
- elevação de qualquer enzima muscular sérica – creatinofosfoquinase (CPK) ou aldolase ou desidrogenase láctica (DHL) ou aminotransferases (em particular, a aspartatoaminotransferase)
- eletromiografia compatível com miopatia – potenciais de unidade motora polifásicos de baixa amplitude e de curta duração; fibrilações, mesmo em repouso; descargas de formato bizarro e repetitivas;
- lesões cutâneas características de DM – heliótropo; pápulas de Gottron; sinal de Gottron.

Tabela 1 - Critérios Diagnósticos

Diagnóstico	Dermatomiosite	Polimiosite
Definitivo	Presença de 4 critérios*	Presença de 4 critérios
Provável	Presença de 3 critérios*	Presença de 3 critérios
Possível	Presença de 2 critérios*	Presença de 2 critérios

*Acrescido do último critério, característico de DM

O fator antinuclear (FAN) é positivo em 80% dos pacientes com DM ou PM⁹. Aproximadamente 30% dos pacientes com DM e PM possuem autoanticorpos definidos como miosite-específicos (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-Mi-2). Tais anticorpos estão associados a manifestações clínicas características. Febre, artrite, fenômeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial, por exemplo, compõem uma síndrome relacionada ao anticorpo anti-Jo-1 (síndrome antissintetase), presente em 20% dos pacientes com PM. Embora os anticorpos miosite-específicos tenham papel importante na avaliação prognóstica dos pacientes, sua aplicação na tomada de decisão terapêutica na rotina clínica necessita de validação em estudos mais abrangentes¹⁰.

Os níveis séricos das enzimas musculares estão elevados em algum momento durante a evolução da doença, sendo que a CPK apresenta maior sensibilidade. O surgimento de níveis elevados de CPK pode anteceder a fraqueza muscular clínica em algumas semanas.

Pacientes com diagnóstico de DM/PM apresentam risco aumentado de neoplasia em comparação com a população geral¹¹. A indicação de triagem para neoplasia deverá ser orientada através da identificação de fatores de risco à anamnese e ao exame físico completo e de acordo com a faixa etária de cada paciente.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico provável ou definitivo de DM ou PM.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que fizerem uso de um dos medicamentos abaixo:

- hidroxicloroquina – uso concomitante de primaquina, maculopatia prévia associada aos antimaláricos ou hipersensibilidade ao medicamento;
- azatioprina e ciclofosfamida – imunossupressão (AIDS, linfoma e outros), infecção ativa, tuberculose, gravidez, amamentação, neoplasia atual ou hipersensibilidade aos medicamentos;
- ciclosporina – imunossupressão (AIDS, linfoma e outros), insuficiência renal crônica, neoplasia atual, gravidez, amamentação, infecção ativa, tuberculose, hipertensão não controlada ou hipersensibilidade ao medicamento;
- prednisona e metilprednisolona – úlcera péptica ativa, insuficiência hepática, tuberculose ou hipersensibilidade aos medicamentos;
- imunoglobulina humana – deficiência seletiva de IgA, gravidez, amamentação, hiperprolinemia ou hipersensibilidade ao medicamento;
- metotrexato – gravidez, amamentação, doenças hematológicas graves, doença ulcerosa péptica ativa, anormalidades hepáticas ou renais graves, abuso de drogas ou etilismo, infecção ativa, tuberculose ou hipersensibilidade ao medicamento.

7 TRATAMENTO

7.1 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

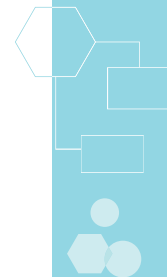
Além do manejo terapêutico adequado, intervenções não farmacológicas são importantes na abordagem dos pacientes com miopatias inflamatórias. Dentre elas destacam-se programas de reabilitação desde o início da doença¹²⁻¹⁴, medidas para evitar aspiração em pacientes com disfunção esofágica, fotoproteção em pacientes com DM e profilaxia contra osteoporose e infecções oportunistas⁵.

7.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A baixa prevalência e a heterogeneidade de expressão clínica das miopatias inflamatórias bem como a falta de critérios diagnósticos bem estabelecidos dificultam a condução de ensaios clínicos e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma estratégia terapêutica padronizada¹⁵. Além disso, a abordagem individual dos pacientes depende da gravidade da doença muscular e sistêmica e da identificação de fatores de mau prognóstico.

O tratamento deve ser iniciado com glicocorticoide (GC) sistêmico¹⁶. Os pacientes precisam ser informados de que a corticoterapia pode ter duração superior a 12 meses. O uso de GC pode induzir remissão da doença em aproximadamente 40% – 60% dos pacientes, embora mais de 80% apresentem algum grau de melhora clínica e laboratorial com o tratamento¹⁷. No caso de resposta insatisfatória, pode ser necessária a repetição da biópsia muscular com vistas ao diagnóstico diferencial com outras miopatias (miosite por corpúsculo de inclusão, por exemplo).

A associação de imunossupressores à corticoterapia é aconselhável, principalmente para pacientes com fatores de mau prognóstico. Azatioprina (AZA) e metotrexato (MTX) são considerados medicamentos de primeira linha como agentes poupadores de GC⁵.



AZA tem sido utilizada nas miopatias inflamatórias associada a GC¹⁵. A associação de prednisona e AZA foi avaliada em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, e comparada com prednisona e placebo em 16 pacientes com diagnóstico de PM. Após 3 meses de tratamento, não houve diferença entre os grupos nas variáveis avaliadas (força muscular ou CPK)¹⁸. Os pacientes foram reavaliados após 3 anos de seguimento, e o grupo tratado com a associação de prednisona e AZA utilizou uma dose diária menor de corticosteroide (1,6 mg/kg *versus* 8,7 mg/kg) e apresentou maior capacidade funcional¹⁹.

MTX também foi avaliado quanto à sua eficácia nas miopatias inflamatórias¹⁵. Análise retrospectiva de 113 casos consecutivos demonstrou que o uso de MTX pode ser superior ao de AZA ou GC em pacientes sem resposta clínica completa após tratamento inicial com um curso de prednisona¹⁷. Estudo randomizado comparou ciclosporina com MTX em pacientes com diagnóstico de DM/PM grave. Ao final de 6 meses, não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação a força muscular e teste funcional, avaliação clínica e global do paciente, nível sérico de CPK e mioglobina²⁰. A associação de MTX oral e AZA pode ser superior ao MTX intravenoso em monoterapia em pacientes com falha prévia a pelo menos um fármaco citotóxico. Estudo randomizado cruzado comparou AZA associada a MTX administrados por via oral contra MTX intravenoso em pacientes com miosite inflamatória refratária. Não foram encontradas diferenças nos níveis séricos de CPK no final do seguimento. Análise por intenção de tratar mostrou tendência de melhora clínica (força muscular e capacidade funcional) no grupo que utilizou a terapia combinada oral²¹.

Nos pacientes refratários ao tratamento com GC e imunossuppressores, tem sido preconizado o uso de imunoglobulina humana (IGH). Esta recomendação é baseada em dois estudos. O medicamento foi avaliado em ensaio clínico duplo-cego, controlado contra placebo, em 15 pacientes com DM resistente ao tratamento com GC e imunossuppressores. No grupo tratado com IGH, houve resposta estatisticamente significativa na avaliação do escore de força muscular e dos sintomas neuromusculares após 3 meses²². Em estudo observacional com 35 pacientes com PM refratária a corticoterapia e a imunossuppressores, foi administrada IGH mensalmente (durante 4 – 6 meses). Após 6 meses, houve decréscimo de 50% da dose inicial de prednisona, redução dos níveis de CPK e melhora da força muscular. Houve resposta clínica satisfatória em 70% dos pacientes, que foi mantida em aproximadamente metade deles ao longo de 3 anos de observação²³. O uso de IGH não se relacionou com eventos adversos sérios²⁴.

Ciclofosfamida intravenosa é uma alternativa em pacientes portadores de DM/PM associada a doença pulmonar intersticial resistente ao uso de GC e imunossuppressores. Em estudo observacional com 17 pacientes, foram encontrados os seguintes resultados: 11 evoluíram com melhora da dispneia após introdução da ciclofosfamida, 6 de 7 pacientes descontinuaram oxigenoterapia e 12 obtiveram melhora $\geq 10\%$ na capacidade vital²⁵.

Alguns pacientes com DM apresentam doença cutânea não responsiva a GC e imunossuppressores. Estudos observacionais têm demonstrado benefício com o uso de antimaláricos, como hidroxicloroquina e disfosfato de cloroquina, sendo este último menos utilizado devido ao risco de toxicidade ocular^{26,27}.

7.3 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; solução injetável 25 mg/ml
- Ciclosporina: comprimidos de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml 50 ml
- Ciclofosfamida: pó para solução injetável de 1 g
- Imunoglobulina humana: frasco-ampola de 500, 1.000, 2.500, 3.000, 5.000 e 6.000 mg
- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg

7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Prednisona – iniciar com 1 mg/kg/dia, que deve ser mantido por 6-8 semanas; se houver controle da doença, iniciar diminuição gradual da dose não superior a 20% da dose vigente a cada 4 semanas até 10 mg/dia e manter conforme a evolução clínica até se completar em 9-12 meses de corticoterapia; caso haja recidiva durante a redução da dose, retornar à mínima dose efetiva e adicionar AZA ou MTX (ou ajustar as doses dos mesmos, se já em uso).\

- Metilprednisolona – administrar pulsoterapia de 1.000 mg, por via intravenosa, ao longo de 1 hora por 3 dias consecutivos e repetir mensalmente conforme a resposta terapêutica. Indicada nos casos de fraqueza muscular grave ou acometimento sistêmico grave, incluindo os pacientes com envolvimento do esôfago, com disfagia importante e risco de aspiração, envolvimento pulmonar intersticial e ou miocardite.
- Azatioprina – iniciar com 50 mg/dia em adultos, por via oral, aumentando 50 mg semanalmente até a dose total de 2-3 mg/kg/dia.
- Metotrexato – iniciar com 15 mg/semana, por via oral ou subcutânea, podendo a dose ser aumentada até 25 mg/semana.
- Ciclosporina – iniciar com 3-4 mg/kg/dia divididos em 2 doses até o máximo de 6 mg/kg/dia. Indicada na falha do uso de GC mais AZA ou MTX.
- Ciclofosfamida – administrar 300-800 mg/m², por via intravenosa, a cada 4 semanas. Indicada na falha do uso de GC mais AZA ou MTX e na presença de doença pulmonar intersticial grave.
- Imunoglobulina humana – iniciar com 1 g/kg/dia por 2 dias ou 0,4 g/kg/dia por 5 dias, esquema repetido mensalmente por 3-6 meses. Indicada na falha do uso de GC mais AZA ou MTX ou doença grave refratária à pulsoterapia com GC.
- Hidroxicloroquina – iniciar com dose usual de 400 mg/dia para casos de doença cutânea não responsiva a GC e a imunossupressores.

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Não existe um período estabelecido para a duração do tratamento. Após a remissão clínica, as dosagens dos fármacos podem ser diminuídas gradualmente, sob monitorização sistemática da atividade da doença. Sugere-se diminuir primeiro a dose de prednisona. Após suspensão do GC, pode-se reduzir a dose dos imunossupressores em intervalos mensais ao longo de aproximadamente 6 meses.

7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

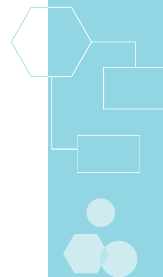
- Melhora da força muscular
- Prevenção de desenvolvimento de complicações extramusculares
- Controle das manifestações cutâneas na DM

8 MONITORIZAÇÃO

Com relação à eficácia, ainda não foram validados escores padronizados para medir a atividade da doença e o dano nas miopatias inflamatórias². Sugere-se monitorização periódica da força muscular no quadríceps, deltoides e flexores do pescoço, bem como das enzimas musculares. As enzimas mais comumente utilizadas são CPK, aldolase, LDH, AST/TGO e ALT/TGP. A melhora clínica tem maior valor na avaliação da resposta terapêutica do que as enzimas musculares séricas. Ajustes nas doses do GC com o objetivo de normalizá-las podem determinar doses cumulativas desnecessariamente aumentadas⁵.

Além da triagem de doenças infecciosas previamente ao início de seu uso, a toxicidade dos imunossupressores deve ser cuidadosamente monitorizada:

- prednisona e metilprednisolona – solicitar glicemia de jejum, potássio, perfil lipídico, densitometria óssea e aferição da pressão arterial no início do tratamento. Pacientes devem receber suplementação diária de cálcio (1.500 mg/cálcio elementar), vitamina D3 (400 – 800 UI) ou bisfosfonados de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para Osteoporose. Reavaliar anualmente perfil lipídico e densitometria óssea;
- azatioprina – solicitar hemograma e plaquetas, testes de função hepática (fosfatase alcalina, AST e ALT) quinzenalmente até o terceiro mês e, após, mensalmente. AZA deve ser suspensa ou ter a dose reduzida em pacientes que desenvolverem leucopenia (leucócitos < 4.000/mm³) ou trombocitopenia (contagem de plaquetas < 150.000/mm³);
- metotrexato – devem ser solicitadas provas de função hepática (AST e ALT), hemograma, contagem de plaquetas, ureia e creatinina antes do início do tratamento, mensalmente nos



primeiros 6 meses e, após, a cada 2 a 3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica. Se houver elevação de transaminases (2 vezes o valor do limite superior de referência), o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas e, então, reavaliado com nova aferição de enzimas hepáticas. Consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento com MTX. Diminuição da contagem de leucócitos ou de plaquetas necessita de redução da dose de MTX. Também deve-se diminuir a dose se houver o surgimento de úlceras orais ou estomatite. Tosse e dispneia devem ser avaliadas com raio X de tórax e testes de função pulmonar devido ao potencial risco de pneumonite, devendo ser usado com cautela em pacientes pneumopatas. Sintomas como náuseas e vômitos respondem à redução da dose de MTX ou incremento da dose semanal de ácido fólico. Pode ser utilizado um antiemético ou ser o MTX ingerido junto às refeições para tentar diminuir estes sintomas. As causas mais comuns de toxicidade aguda do MTX são insuficiência renal aguda e administração concomitante de sulfametoxazol-trimetoprim. A associação de ácido fólico (5-10 mg/semana) pode minimizar os efeitos adversos. Está contraindicado o uso de MTX em pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, supressão da medula óssea e em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo anticoncepção;

- ciclosporina – monitorizar pressão arterial sistêmica e função renal (creatinina) antes do início do tratamento, repetir a avaliação a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. Se houver desenvolvimento de hipertensão, deve ser realizada redução de 25%-50% da dose de ciclosporina; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser descontinuado. Também perfil lipídico e eletrólitos séricos devem ser avaliados periodicamente. Está contraindicada para pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade. Seu perfil de toxicidade restringe a utilização;
- ciclofosfamida – solicitar hemograma, plaquetas e exame comum de urina com microscopia 14 dias após cada infusão até a estabilização da dose. Além da imunossupressão com conseqüente aumento de risco de infecções, aumento de risco de neoplasias, infertilidade, toxicidade hematológica e cistite hemorrágica são outros eventos adversos potenciais. Para prevenir este último, se recomenda hidratação vigorosa e se sugere administração de mesna por via intravenosa ou oral (1 mg para cada mg de ciclofosfamida) dividida em 3 tomadas: 30 minutos antes da infusão, 30 minutos após a infusão e 4 horas após o término da infusão;
- imunoglobulina humana – é administrada por via intravenosa. Os pacientes devem ser monitorizados quanto a reações infusionais. Dentre outros eventos descritos, citam-se meningite asséptica, insuficiência renal, hiperproteinemia, edema pulmonar e eventos trombóticos;
- hidroxiquina – deve ser realizado exame oftalmológico no início do tratamento e a cada 6-12 meses. Hemograma periódico é recomendado. Dosagem de enzimas musculares (CPK e aldolase) está indicada para casos com suspeita de miopatia.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

A duração do tratamento não é pré-determinada. O seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica e as alterações detectadas à monitorização da toxicidade dos medicamentos.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

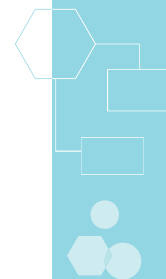
Recomenda-se que os pacientes sejam atendidos em serviços especializados em Reumatologia ou Clínica Médica. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(7):344-7.
2. Oddis CV, Rider LG, Reed AM, Ruperto N, Brunner HI, Koneru B, et al., International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2607-15.
3. Brenol CV, Xavier RM. Semiologia do Sistema Locomotor. In: Barros E, Albuquerque GC, Pinheiro CTS, Czepielewski MA, editores. Exame clínico - consulta rápida. 2ª ed. Porto Alegre: ArtMed; 2004. p. 510.
4. Firestein GS, Kelley WN. Kelley's textbook of rheumatology. Philadelphia: Saunders; 2009.
5. Miller ML, Rudnicki SA. Initial treatment of dermatomyositis and polymyositis in adults [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 18]. Available from: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~v_wcVHBb7M0w&selectedTitle=1~150.
6. Dankó K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(1):35-42.
7. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol.* 2001;28(10):2230-7.
8. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(8):403-7.
9. Reichlin M, Arnett FC Jr. Multiplicity of antibodies in myositis sera. *Arthritis Rheum.* 1984;27(10):1150-6.
10. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ, Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(6):607-12.
11. Buchbinder R, Forbes A, hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2001;134(12):1087-95.
12. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundenberg IE. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):768-77.
13. Alexanderson H, Stenström CH, Jenner G, Lundberg I. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(5):295-301.
14. Escalante A, Miller L, Beardmore TD. Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1993;20(8):1340-4.
15. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB, Gordon P. WITHDRAWN: Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD003643.
16. Hengstman GJ, van den Hoogen FH, van Engelen BG. Treatment of the inflammatory myopathies: update and practical recommendations. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(7):1183-90.
17. Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med.* 1993;94(4):379-87.
18. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;92(3):365-9.
19. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum.* 1981;24(1):45-8.
20. Vencovský J, Jarosová K, Macháček S, Studýnková J, Kafková J, Bartunková J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(2):95-102.
21. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum.* 1998;41(3):392-9.
22. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1993-2000.
23. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):467-74.
24. Saito E, Koike T, Hashimoto H, Miyasaka N, Ikeda Y, Hara M, et al. Efficacy of high-



dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol*. 2008;18(1):34-44. Epub 2008 Jan 25.

25. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):124-30. Epub 2006 Jun 4.
26. Woo TY, Callen JP, Voorhees JJ, Bickers DR, Hanno R, Hawkins C. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(4):592-600.
27. Ang GC, Werth VP. Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. *Arch Dermatol*. 2005;141(7):855-9.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Imunoglobulina Humana e Hidroxicloroquina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **azatioprina, metotrexato, ciclosporina e imunoglobulina humana e hidroxicloroquina**, indicados para o tratamento da **dermatomiosite e polimiosite**.

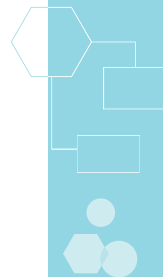
Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora da força muscular;
- prevenção do desenvolvimento de complicações extramusculares;
- controle das manifestações da pele na dermatomiosite.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- não se sabe ao certo os riscos do uso de ciclosporina e imunoglobulina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto;
- há riscos para a azatioprina durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior do que os riscos e isso deve ser discutido com o médico.
- efeitos adversos da azatioprina – diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar e pressão baixa;
- efeitos adversos do metotrexato – convulsões, confusão mental, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas e furúnculos, alergias de pele, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele, formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), náuseas, vômitos, perda de apetite, inflamação na boca, úlceras gastrointestinais, problemas no fígado, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, problemas nos rins e nos pulmões, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções;
- efeitos adversos da ciclosporina – problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídios, 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 à temperatura e aumento das mamas;
- efeitos adversos da imunoglobulina humana – dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção (dor, coceira e vermelhidão), problemas renais (aumento de creatinina e ureia no sangue, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica);
- efeitos adversos da hidroxicloroquina – diminuição das células brancas do sangue, dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, cólicas, problemas na pele, coceiras,



irritabilidade, nervosismo, psicose, convulsões, fraqueza, perda de peso, perda de apetite, problemas visuais, perda e descoloração dos cabelos, pigmentação de mucosas, diminuição da audição, sensibilidade à luz.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

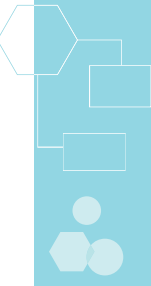
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

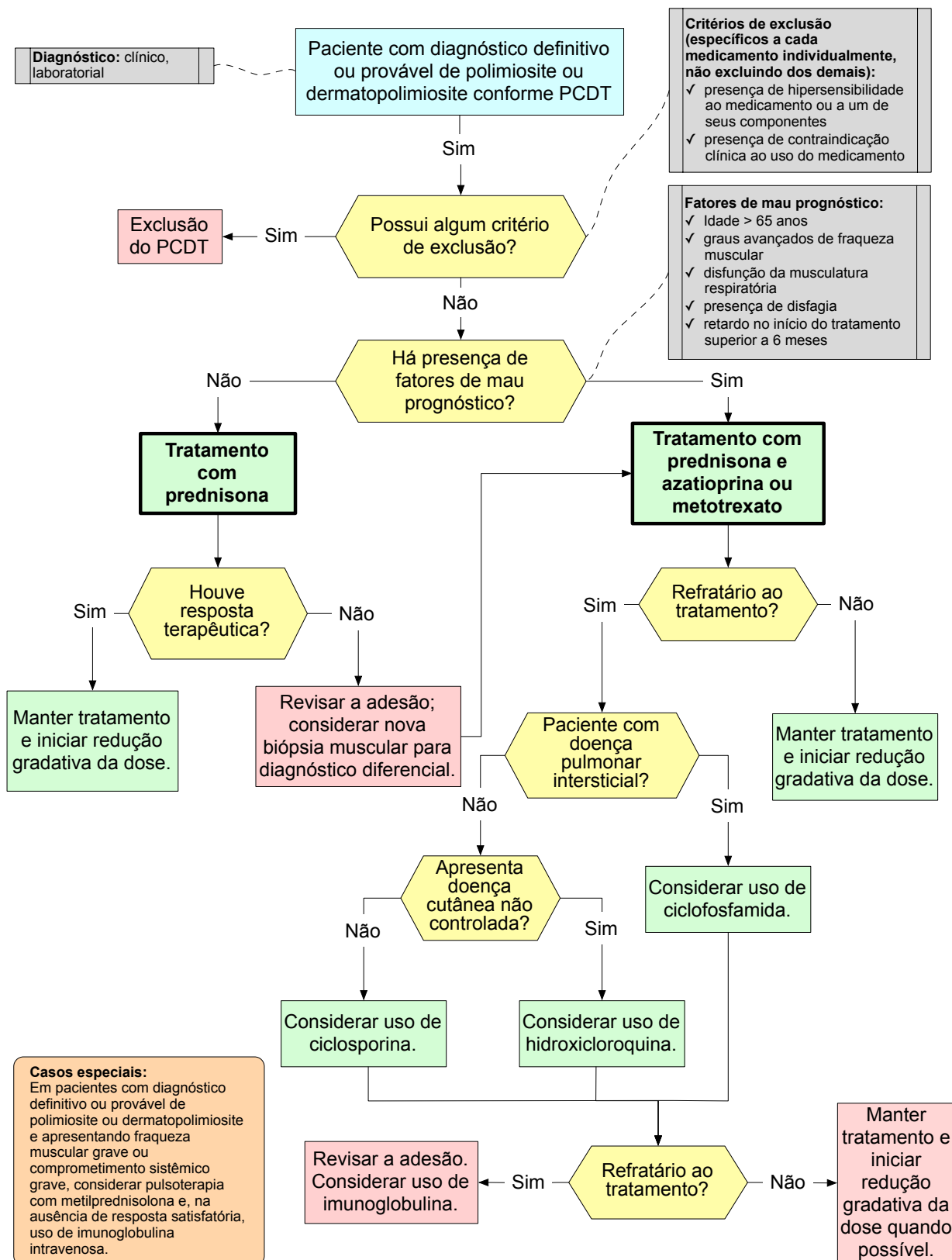
- azatioprina
- metotrexato
- ciclosporina
- imunoglobulina humana
- hidroxicloroquina

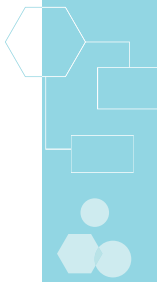
Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal	
Médico responsável:	CRM: UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____	

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

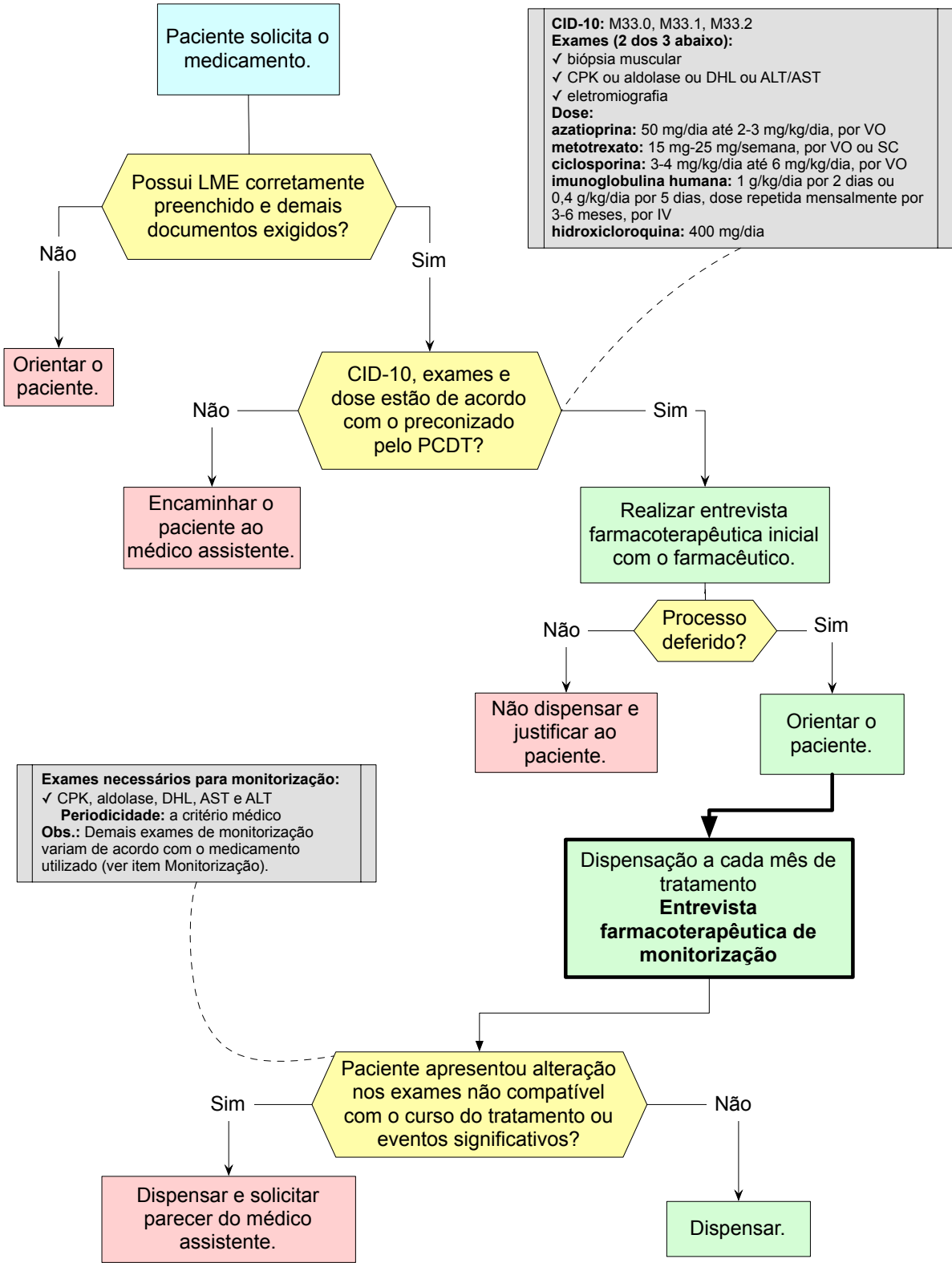


Fluxograma de Tratamento Dermatomiosite e Polimiosite





**Fluxograma de Dispensação de Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Imunoglobulina Humana e Hidroxicloroquina
Dermatomiosite e Polimiosite**



Ficha Farmacoterapêutica

Dermatomiosite e Polimiosite

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: Masculino Feminino DN: _____ / _____ / _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual o subtipo da miopatia?

- Polimiosite primária idiopática (PM)
 Dermatomiosite primária idiopática (DM)
 PM ou DM associada à neoplasia
 PM ou DM juvenil
 PM ou DM associada a outras doenças do colágeno

2.2 Qual o intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico definitivo?

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

- não
 sim → Quais? _____

(**metotrexato** contraindicado para pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, supressão da medula óssea; **ciclosporina**: contraindicada para pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade)

2.4 **Para metotrexato**: encontra-se a paciente em idade fértil?

- não
 sim → Passar para a pergunta 2.5

2.5 Faz uso de método contraceptivo?

- não → Não dispensar temporariamente e encaminhar a paciente ao ginecologista
 sim

2.6 Para metotrexato: faz uso de bebidas alcoólicas?

- não
 sim → Orientar o paciente que o consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento.

2.7 Faz uso de outros medicamentos*? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

* O uso concomitante de sulfametoxazol-trimetoprim e metotrexato aumenta o risco de toxicidade aguda.

2.8 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais – Monitorização da Doença

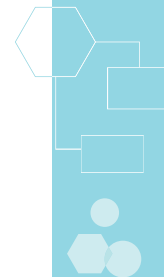
	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista*							
Data							
CPK							
DHL							
ALT							
AST							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista*						
Data						
CPK						
DHL						
ALT						
AST						

* A periodicidade dos exames pode variar conforme critério médico.

Exames Laboratoriais – Monitorização dos Medicamentos Utilizados*

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista**							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							
Ureia							
Creatinina							
Fosfatase alcalina							
Colesterol total							
HDL							
LDH							
Triglicéridios							
CPK							
Aldolase							



	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista**						
Data						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						
Ureia						
Creatinina						
Fosfatase alcalina						
Colesterol total						
HDL						
LDH						
Triglicerídios						
CPK						
Aldolase						

* Completar a tabela de acordo com os medicamentos utilizados.

** A periodicidade dos exames varia conforme o medicamento.

Para azatioprina: solicitar hemograma e dosagem de plaquetas, testes de função hepática – fosfatase alcalina – AST/TGO e ALT/TGP (quinzenalmente até o terceiro mês e, após, mensalmente)

3.1 Apresentou leucócitos < 4.000/mm³ ou plaquetas < 150.000/mm³?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o medicamento deve ser suspenso ou ter a dose reduzida)

Para metotrexato: solicitar provas de função hepática (TGO, TGP), hemograma, dosagem de plaquetas, ureia e creatinina antes do início do tratamento e mensalmente nos primeiros 6 meses e, após, a cada 2-3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica

3.2 Houve elevação de transaminases (2 vezes o valor do limite superior de referência)?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas, e o paciente, então, reavaliado com novo exame)

3.3 Apresentou leucopenia ou plaquetopenia?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o medicamento deve ter a dose reduzida)

3.4 Apresentou úlceras orais ou estomatite?

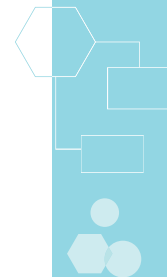
não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o medicamento deve ter a dose reduzida)

3.5 Apresentou tosse ou dispneia?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o paciente deve ser avaliado com Rx de tórax e testes de função pulmonar devido ao potencial risco de pneumonite)

**3.6 Apresentou náuseas e vômitos?**

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose do medicamento pode ser reduzida ou aumentada; ácido fólico ou de antiemético pode ser prescrito). Orientar a utilização do medicamento junto às refeições para tentar diminuir estes sintomas.

Para ciclosporina: monitorizar pressão arterial e creatinina antes do início do tratamento e repetir a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente, se o paciente estiver clinicamente estável; perfil lipídico e eletrólitos devem ser avaliados periodicamente

3.7 Desenvolveu hipertensão ao longo do tratamento?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reduzida de 25% – 50%; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser descontinuado)

3.8 Houve alteração significativa da creatinina, do perfil lipídico ou dos eletrólitos?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reavaliada ou o medicamento descontinuado)

Para hidroxicloriguina**3.9 Realizou exame oftalmológico no início do tratamento e a cada 6-12 meses?**

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico

sim → Dispensar

3.10 Estão os valores do hemograma alterados de forma significativa?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico

3.11 Há suspeita de miopatia?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico (a dosagem de enzimas musculares CPK e aldolase, deve ser realizada)

Para todos os medicamentos**3.12 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)**

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.13

3.13 Necessita de avaliação do médico assistente com relação a efeito adverso?

não → Dispensar

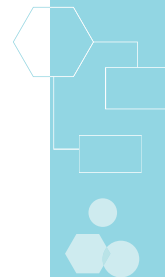
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Imunoglobulina Humana e Hidroxicloroquina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.
SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **DERMATOMIOSITE** E **POLIMIOSITE**.

1 DOENÇA

- Dermatomiosite e polimiosite são doenças de evolução gradual e progressiva, que causam dor e perda da força dos músculos, cansaço, dificuldade de realizar exercícios, caminhar e subir escadas. Outras manifestações incluem dificuldade para engolir, problemas de coração e pulmões, entre outros.
- A dermatomiosite se diferencia da polimiosite por incluir problemas na pele, como manchas e bolinhas avermelhadas, que aparecem principalmente na área das juntas.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, porém melhora a força dos músculos, controla os problemas da pele e previne o desenvolvimento de outras complicações.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve o medicamento na embalagem original.
- A imunoglobulina humana deve ser guardada na geladeira, mas não deve ser congelada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

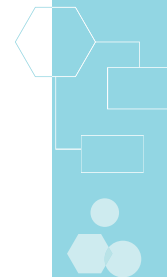
- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- A imunoglobulina humana deve ser aplicada em ambiente hospitalar.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, queda de cabelo, perda de apetite, reações alérgicas, febre, calafrios, falta de ar.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 PARA MULHERES EM IDADE FÉRTIL

- O metotrexato não pode ser usado durante a gravidez, pois há risco de que o bebê nasça com problemas físicos e/ou mentais. Portanto, é muito importante que a gravidez seja evitada nesse momento. Antes do início do tratamento, procure o ginecologista para o uso correto de método contraceptivo.
- Antes de começar o tratamento, faça o teste de gravidez.



7 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: CPK, aldolase, DHL, AST e ALT, com intervalos de realização a critério médico.Além destes, de acordo com o medicamento, o farmacêutico irá indicar outros exames necessários para serem encaminhados nas dispensações.

9 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

PARA IMUNOGLOBULINA HUMANA:

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.



GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Mauro Medeiros Borges

Médico
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Médico
Ministério da Saúde

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Guilherme Geib

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rafael Selbach Scheffel

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

José Miguel Dora

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Liliana Rodrigues do Amaral

Enfermeira
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Machado Mundim

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Luana Regina Mendonça de Araújo

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Vanessa Bruni Vilela Bitencourt

Farmacêutica Bioquímica
Ministério da Saúde

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde

Mariama Gaspar Falcão

Farmacêutica
Ministério da Saúde