



Circular 123/2010	São Paulo, 11 de março de 2010.
-------------------	---------------------------------

**PROVEDOR(A)
ADMINISTRADOR(A)
DIRETOR CLÍNICO/DIRETOR TÉCNICO**

⇒ PCDT – ANGIOEDEMA

Diário oficial da União Nº 47, Seção 1, de 11 de março de 2010

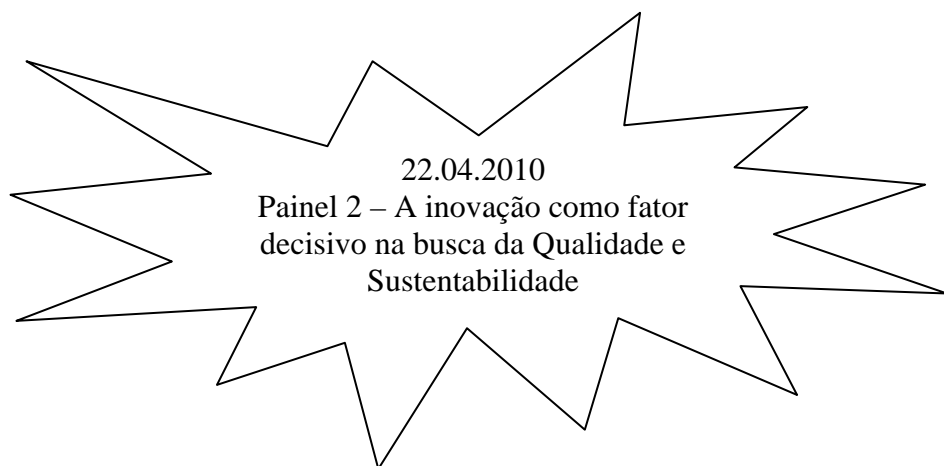
Prezados Senhores,

PORTARIA SAS Nº 109, DE 10 DE MARÇO DE 2010

Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – ANGIOEDEMA, que contém o conceito geral de Angioedema, 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.

Atenciosamente,

Maria Fátima da Conceição
Superintendente Técnica
mkc





N.º 47 - Seção 1, quinta-feira, 11 de março de 2010

Ministério da Saúde

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº- 109, DE 10 DE MARÇO DE 2010

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,
Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre o Angioedema 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/MS nº 03, de 13 de junho de 2008;

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 - ANGIOEDEMA.

§ 1º - O Protocolo, objeto deste Artigo, que contém o conceito geral de Angioedema, 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 do medicamento preconizado para o tratamento do Angioedema, 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 Sistema Único de Saúde - 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

ANEXO

Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas Angioedema

1. Metodologia de busca da literatura

A revisão da literatura foi realizada por meio de revisão não sistemática com pesquisa nas bases de dados Medline/Pubmed e EMBASE usando a estratégia de busca "angioedema, hereditary"[mesh] AND "drug therapy"[mesh] utilizando os limites: tipo de estudo (ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados). Todos os artigos identificados foram revisados, sendo incluídos aqueles que versavam sobre angioedema e sua terapia com danazol. Adicionalmente, foi realizada revisão no Medline/Pubmed, sobre a eficácia e a segurança do uso de agentes antifibrinolíticos no tratamento do Angioedema hereditário. A estratégia de busca utilizada foi "angioedema, hereditary"[mesh] AND "antifibrinolytics agents"[mesh], utilizando o limite tipo de estudo (ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados). Todos os artigos identificados foram revisados, sendo incluídos aqueles que versavam sobre angioedema e sua terapia.

As bibliografias dos artigos incluídos também foram revisadas e artigos não indexados também foram incluídos. Outras fontes consultadas para elaboração deste PCDT foram livros-texto e o Up-ToDate versão 17.3.

2. Introdução

O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença genética causada pela atividade deficiente do inibidor da C1 esterase (C1-INH). Trata-se de uma molécula natural inibidora da calicreína, bradicinina e de outras serases do plasma. É classificada como uma imunodeficiência primária do sistema complemento, com herança autossômica dominante e expressividade variável; o gene responsável está localizado no cromossomo 11(1-10). História familiar positiva de AEH fortalece a suspeita diagnóstica de AEH, mas a sua ausência não exclui

este diagnóstico. Não há estudos de prevalência do AEH no Brasil. Estima-se que 1:10.000-50.000 indivíduos sejam afetados por esta doença(7) .

AEH manifesta-se pelo surgimento de edema não pruriginoso, não doloroso e não eritematoso em qualquer parte do corpo, principalmente na face e nas extremidades (1,2). Esse edema afeta os sistemas respiratório e gastrointestinal, podendo desencadear edema de glote e/ou cólicas abdominais, respectivamente. O comprometimento da respiração pode resultar em asfixia e, se não tratado, pode ser responsável pelo óbito em cerca de 25% dos pacientes. Ainda, as cólicas abdominais podem ser interpretadas como abdome agudo e muitos pacientes podem ser submetidos à laparotomia exploradora desnecessariamente. As crises podem ser espontâneas ou podem ser desencadeadas por ansiedade, "stress", pequenos traumas, cirurgias, tratamentos dentários, menstruação ou gestação(1-4).

A suspeita de AEH deve ser levantada em pacientes com crises repetidas de angioedema e de dor abdominal sem quadros de urticária (6). Pode ser classificado em tipo 1 (defeitos quantitativos do C1-INH), tipo 2 (defeitos funcionais do C1-INH) e tipo 3 (no qual o C1-INH é normal, mas que se relaciona em um terço dos casos com deficiência de Fator XII)(11). A forma mais comum é a tipo 1, ocorrendo em 85% dos casos, com níveis plasmáticos do C1-INH usualmente reduzidos em 5-30% do normal. Alguns pacientes, entretanto, podem apresentar níveis entre 30-50%. No tipo 2, o C1-INH permanece com níveis séricos normais ou mesmo elevados, sendo diagnosticado mediante demonstração de que sua atividade é menor que 50% do normal(11).

O Angioedema Adquirido (AEA) ocorre por redução do C1-INH decorrente da sua clivagem por auto-anticorpos ou por uma anormalidade estrutural do C1-INH levando à sua ligação com a albumina, formando complexos inativos e o consumo excessivo desta serinoprotease (4,8). O diagnóstico diferencial entre o AEH e AEA pode ser feito através da dosagem da fração C1q do complemento, a qual se encontra reduzida no AEA. Neste caso, devem ser pesquisadas doenças de base, como doenças linfoproliferativas. O tratamento do AEA envolve o tratamento da doença de base; entretanto, quando o paciente apresentar episódios muito frequentes ou graves de angioedema, o danazol pode ser indicado.

O AEH pode ser distinguido clinicamente de outras formas de edema pelas seguintes características: início rápido (minutos a horas), distribuição assimétrica e em áreas não dependentes, e envolvimento dos lábios, laringe e intestino. O diagnóstico diferencial deve ser feito com angioedema comum não hereditário (alérgico), linfoedemas, macroquelia da síndrome de Melkerson-Rosenthal e outros edemas de origem cardíaca e renal(1).

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

- D84.1 Defeito no sistema complemento

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AEH tipos 1 e 2 é obtido pela presença de todos os critérios listados a seguir(7-10):

- Anamnese, exame físico e quadro clínico compatível com AEH; e
- Constatação laboratorial de ausência ou redução (<50%) ou de defeito funcional do C1-INH (função <50%); de redução do complemento hemolítico total (CH50); e de diminuição da fração C4 do complemento. Deve-se ressaltar que C4 e CH50 podem encontrar-se normais fora das crises.

Como o C1-INH é normal no AEH tipo 3, o diagnóstico deste tipo de AEH é baseado principalmente em achados de anamnese e exame físico. A história clínica deve ser semelhante aos AEH tipos 1 e 2, sendo que, em pacientes do sexo feminino, é comum o relato de utilização de anticoncepcionais hormonais. Os casos com suspeita de AEH tipo 3 podem ser avaliados e acompanhados em serviço especializado de imunologia, para confirmação do diagnóstico.

O diagnóstico de AEA, por sua vez, é baseado em achados clínicos semelhantes àqueles encontrados no AEH, embora não seja frequente a história familiar positiva. Do ponto de vista laboratorial, também deve ser constatada a ausência ou redução (<50%) do C1-INH; redução do complemento hemolítico total (CH50); e diminuição da fração C4 do complemento. Deve-se ressaltar que C4 e CH50 podem encontrar-se normais fora das crises.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes que apresentarem diagnóstico confirmado de AEH tipo 1, 2 ou 3, conforme critérios especificados no item 4 e ocorrência de mais de um episódio de angioedema em tempo inferior a três meses.

Pacientes com AEA que apresentarem episódios muito frequentes ou graves de angioedema também poderão ser tratados com danazol.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo:

- Mulheres com sangramento genital de origem desconhecida;
- Disfunção grave hepática, renal ou cardíaca, pois o uso do danazol pode causar ou agravar uma disfunção hepática; ocasionar hepatoma ou hepatocarcinoma; e agravar a hipertensão arterial;

- Gravidez ou lactação, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos androgênicos no sexo feminino;
- Porfiria;
- Hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento.
- Neoplasia de próstata

Caso o médico responsável opte pela liberação do uso de danazol em alguma das situações acima relacionadas, mesmo considerando o alto risco associado, o paciente deverá ser informado dos possíveis efeitos adversos, e o médico deverá encaminhar laudo justificando a prescrição.

7. CASOS ESPECIAIS

Os pacientes com AEH ou AEA expostos a situações que possam desencadear um evento grave, tais como manipulação da cavidade bucal para cirurgia odontológica ou manobras endoscópicas, devem utilizar o danazol com intuito profilático conforme orientação no item 10.212-23.

8. TRATAMENTO

O tratamento do AEH pode ser subdividido em:

- a) tratamento das crises;
- b) profilaxia a longo-prazo das crises;
- c) profilaxia a curto-prazo das crises.

Além disso, por ser uma doença genética, também está indicada a realização de aconselhamento genético por médico geneticista.

O tratamento das crises é predominantemente hospitalar, não sendo, portanto, alvo deste PCDT. O tratamento, neste caso, não inclui o uso de danazol (7,9,18). Caso haja risco de asfixia, pode-se utilizar o plasma fresco.

Os seguintes medicamentos já foram utilizados na profilaxia das crises: andrógenos atenuados e agentes anti-fibrinolíticos: ácido épsilon aminocapróico (inibidor da plasmina) e ácido tranexâmico (inibidor da ativação do plasminogênio), com maior eficácia dos androgênios (7-18). Entre os andrógenos atenuados, o mais utilizado é o danazol, pelo nível de evidência. Ensaio clínico duplo-cego com nove pacientes comparou 93 cursos de 28 dias de danazol ou placebo em pacientes com angioedema hereditário. As crises ocorreram em 93,6% dos cursos com placebo contra 2,2% do danazol ($P < 0,001$).

Análise do efeito do danazol demonstrou que as crises ocorreram mais tardiamente nos pacientes durante um curso de placebo precedido de um curso de danazol (média de 14 dias contra 9 dias se precedido de placebo; $P < 0,05$). Não houve diferença de efeitos adversos nos dois grupos (cursos) (16). Considerando a magnitude do efeito neste ensaio clínico, o danazol continua sendo o medicamento de primeira escolha nesta doença para a prevenção de novas crises.

As contra-indicações para seu uso são:

- gestação;
- amamentação;
- insuficiência renal, hepática ou cardíaca;
- neoplasia de próstata.

Nos casos acima mencionados, o profissional médico responsável pelo paciente deve ponderar os riscos e benefícios do uso de danazol.

O paciente deve ser monitorizado pela possibilidade de desenvolver adenoma hepático e hipertensão intracraniana benigna (pseudo-tumor cerebral) após o uso prolongado deste medicamento (23). É controversa a associação entre uso de danazol e risco aumentado de aterosclerose (24,25,26). Estudos de acompanhamento de longo prazo de pacientes utilizando danazol demonstram que o benefício da prevenção de crises é maior em casos mais graves e que a monitorização de efeitos adversos deve ser mandatória (14,15). Farkas e cols.(27), em um estudo longitudinal e retrospectivo, avaliaram 92 pacientes com AEH, sendo 46 em uso de danazol (dose diária de manutenção: 33-200 mg/dia) e 46 sem tratamento, por um período mínimo de 4 anos, não sendo encontradas, entre os dois grupos, diferenças clinicamente relevantes nos parâmetros de função e de ultrassonografia hepática. Tais autores sugerem que o desenvolvimento de tumores hepáticos associado ao uso de danazol está associado a doses diárias mais elevadas deste medicamento (400-800mg), à falta de monitorização dos pacientes e ao maior tempo de uso do mesmo (neste caso, independente da dose), e chamam a atenção para a necessidade de definição da menor dose clinicamente eficaz.

Dada à raridade da situação clínica, os estudos com outros medicamentos além do danazol, inclusive inibidores da plasmina e da ativação do plasminogênio, são metodologicamente limitados (28). A busca realizada não encontrou ensaios clínicos randomizados contra placebo (ou contra danazol) envolvendo o ácido épsilon aminocapróico.

Em relação ao ácido tranexâmico, foi localizado um único ensaio clínico contra placebo, do tipo cruzado e duplo-cego, envolvendo este medicamento: o estudo incluiu 5 pacientes, com efeito positivo em 3 deles (29). Assim, o danazol permanece como o medicamento melhor estudado nesta condição clínica e por isso recomendado neste PCDT como agente profilático das crises de AEH.

8.1. FÁRMACO

- Danazol: cápsula de 50, 100 e 200mg

8.2. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Danazol: 200 mg, via oral divididas em duas administrações diárias, durante o primeiro mês. Após o primeiro mês, a dose deve ser ajustada conforme resposta clínica e laboratorial, conforme item 9. Monitorização.

- Se o paciente com AEH for exposto à situação potencialmente desencadeadora de crise, o danazol deve ser administrado nas duas semanas que antecedem o procedimento, com o dobro da dose utilizada para controle clínico.

8.3. TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO)

O tratamento deve ser mantido continuamente. A menor dose do medicamento deve ser estabelecida para o controle dos sintomas clínicos e minimização dos efeitos adversos. Na presença de tumores hepáticos, o tratamento deve interrompido.

8.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução do número ou da gravidade das manifestações do angioedema.

9. MONITORIZAÇÃO

- Após o primeiro mês de tratamento, avaliar a resposta clínica (ausência de evento agudo) e laboratorial (atividade da C1-INH em aproximadamente 50% do valor normal e C4 dentro dos valores normais). Se o resultado inicial for satisfatório, promover a redução da dose do danazol para a menor dose capaz de controlar os sintomas clínicos. Se o resultado for insatisfatório, a dose pode ser aumentada.

- Acompanhar os efeitos androgênicos: mudança de voz, acne, aumento de pêlos, irregularidade menstrual, acúmulo de gordura, etc.

- Para avaliação dos efeitos adversos do danazol: hematócrito e hemoglobina, AST, ALT, gama GT, fosfatase alcalina, colesterol total e frações, triglicerídeos, e exame qualitativo de urina devem ser realizados a cada 6 meses. Sugere-se ecografia abdominal anual para visualização hepática, devido ao risco de desenvolvimento de tumor hepático. Em pacientes usando danazol e carbamazepina podem ocorrer significantes aumentos dos níveis de carbamazepina com resultante toxicidade. Deve-se evitar o uso de inibidores da angiotensina (IECA) e estrogênios, por serem potencialmente desencadeadores de crises.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes devem ser diagnosticados em serviços especializados em imunologia ou genética. Deve-se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses do medicamento prescritas e dispensadas e da adequação de uso.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatório 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.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Atkinson JP. Pathogenesis and clinical manifestations of hereditary angioedema. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), Up To Date, Waltham, MA, 2008.

2 Morgan BP, Harris CL. Complement therapeutics: history and current progress. *Molecular Immunology*. 2003;40:159-170.

3 Davis III AE. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfusion and Apheresis Science*. 2003;29:195-203.

4 Svetomir NM, David JI, Evangelos AF, Robert P. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Annals of Internal Medicine*. 2000;132(2):144-150.

5 Binkley K, Davis III AE. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfusion and Apheresis Science*. 2003;29:215-219.

6 Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary Angioedema. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161:2417-2429.

7 Bork Konrad, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 2003;163:1229-1235.

8 Kirschfink M; Grumach AS. Deficiências de Complemento. In: Grumach AS *Alergia e Imunologia na Infância e na Adolescência*, Atheneu, Rio de Janeiro. 2001, pp 497-514. Versão antiga. Há uma edição de 2008.

9 Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E et al. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor *Medicine (Baltimore)*. 2003 Jul;82(4):274-81.

10 Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ et al. Misdiagnosis of hereditary angio-oedema type 1 and type 2 *Br J Dermatol*. 2003 Apr;148(4):719-23.

- 11 Atkinson JP, Cicardi M, Sheffer AL. Diagnosis of hereditary and acquired angioedema (C1 inhibitor disorders). In: Up ToDate, Rose, BD (Ed), Up To Date, Waltham, MA, 2008.
- 12 Craig T. Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc. 2008 Apr 2 [Epub]
- 13 Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: na American approach. Transfusion and Apheresis Science. 2003;29:239-245.
- 14 Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 Feb;100(2):153-61.
- 15 Zuraw BL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 Jan;100(1 Suppl 2):S13-8.
- 16 Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V:attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 Jan;100:S19-22.
- 17 Farkas H, Harmat G, Füst G et al. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. Pediatric Allergy and Immunol. 2002;13:153-161.
- 18 Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angio-oedema. J Clin Pathol. 2002;55:266-270.
- 19 Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. Transfusion and Apheresis Science. 2003;29:221-227.
- 20 Bowen T, Hebert J, Ritchie B, Burnham J et al. Management of hereditary angioedema: a Canadian approach. Transfusion and Apheresis Science. 2003;29:205-214.
- 21 Gelfand JÁ, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. NEJM. 1976;295:1444-1448.
- 22 DrugDex. Micromedex Healthcare Series - Integrated Index ® System. Vol. 120. 1974-2004. 3 CD-ROM.
- 23 Drug Facts and Comparisons, 2007. Ed. Wolters Kluwer Health. St. Louis, 2007.
- 24 Széplaki G, Varga L, Valentin S et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2005; Apr;115(4):864-9.
- 25 Szegedi R, Széplaki G, Varga L, Prohászka et al. Longterm danazol prophylaxis does not lead to increased carotid intimamedia thickness in hereditary angioedema patients. Atherosclerosis. 2008 May;198(1):184-91. Epub. 2007 Oct 30.
- 26 Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ES et al. Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. Clin Ther. 2008 Dec;30(12):2314-23.
- 27 Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. Eur J Clin Pharmacol. 2009 Dec;Epub ahead of print.
- 28 Atkinson JP. Prevention of attacks in hereditary angioedema. In: Up ToDate, Feldweg, AM (Ed), Up To Date, Waltham, MA, 2009.
- 29 Blohmé G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid - a random double-blind cross-over study Acta Med Scand. 1972;192:293-8.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Danazol

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 medicamento danazol, indicado para o tratamento do angioedema..

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 seguintes melhorias:

- redução do número e/ou gravidade das manifestações do angioedema..

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez, portanto, caso engravide, o médico deverá ser avisado imediatamente;

- pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite materno, portanto o uso do danazol durante a amamentação não é indicada;

- os efeitos adversos já relatados são os seguintes: náuseas, vômitos, diarreia, dores de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, perda de potássio e insuficiência cardíaca congestiva.

- o medicamento está contra-indicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;

- o risco da ocorrência de eventos adversos aumenta com a superdosagem.

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, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

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

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, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.