106.Leach JP, Brodie MJ. Synergism with GABAergic drugs in refractory epilepsy. Lancet. 1994;343(8913):1650.

107.Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Lamotrigine and topiramate may be a useful combination. Lancet. 1998;351(9107):958-9.

108.Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Group EaEoSfTLES. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med. 2001;345(5):311-8.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CLOBAZAM, ETOSSUXIMIDA, GABAPENTINA, PRIMIDONA, TOPIRAMATO, LAMOTRIGINA E VIGABATRINA.

Eu,_____(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de clobazam, etossuximida, gabapentina, primidona, topiramato, lamotrigina e vigabatrina, indicados para o tratamento da epilepsia.

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 melhoras:

- diminuição dos eventos convulsivos;
- melhora da qualidade de vida.

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

- não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de primidona, lamotrigina, gabapentina, topiramato na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- clobazam e etossuximida não podem ser usados durante a gravidez pelo risco de má formação do feto;
- vigabatrina apresenta risco na gravidez, porém o beneficio pode ser maior do que o risco; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- efeitos adversos da clobazam: ansiedade, boca seca, coceiras, prisão de ventre, dor de cabeça, cansaço, náusea, vômitos, perda de memória, sonolência, vermelhidão na pele;
- efeitos adversos da etossuximida: tontura, sonolência, dor de cabeça, soluços, perda de peso, náusea, vômitos, reações alérgicas, com aparecimentos de lesões de pele potencialmente graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson, irritabilidade, dificuldade de concentração, pesadelos, alterações nas células do sangue (raramente);
- efeitos adversos da gabapentina: diminuição das células brancas do sangue, constipação, secura na boca, náusea, vômitos, tontura, sonolência, cansaço, depressão, confusão, nervosismo, descoordenação, amnésia, ganho de peso, visão turva ou dupla, coceira na pele, rinite, bronquite, faringite, tosse e infecções respiratórias, edema periférico, febre;
- efeitos adversos da primidona: tonturas, sonolência, problemas de coordenação motora, problemas na pele, dor nas juntas, febre, problemas gastrointestinais, náusea, vômitos, perda de apetite, problemas nos olhos;
- efeitos adversos da topiramato: náusea, dores abdominais, tonturas, fadiga, sonolência, cansaço, dificuldade de concentração ou atenção, nervosismo, irritabilidade, agressão, agitação, dificuldade de expressão verbal, confusão, depressão, edema, diminuição da audição, problemas para urinar, sangue na urina, febre, perda de apetite, perda de peso, cefaleia, coceiras, diminuição do apetite sexual ou impotência, alterações no ciclo menstrual, conjuntivite;
- efeitos adversos da lamotrigina: reações alérgicas, com aparecimentos de lesões de pele potencialmente graves (síndrome de Stevens-Johnson), estando relacionadas com aumento abrupto da dose, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, constipação ou diarreia, secura na boca, indigestão, náusea, vômitos, dor abdominal, inflamação no esôfago, inflamação no pâncreas, tontura, sonolência, dor de cabeça, irritabilidade, depressão, descoordenação, tremores, amnésia, perda de peso, visão turva ou dupla, alterações no ciclo menstrual, febre;
- efeitos adversos da vigabatrina: diminuição das células vermelhas do sangue, constipação, secura na boca, náusea, vômitos, dor de estômago, tontura, dor de cabeça, depressão, confusão, nervosismo, dificuldade de concentração, sonolência, cansaço, ganho de peso, crescimento da gengivas, visão dupla, reações alérgicas de pele;
- contraindicações em casos de hipersensibilidade (alergia) aos componentes da fórmula;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

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. ( ) Sim ( ) Não

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

( ) clobazam
( ) etossuximida
( ) gabapentina
( ) primidona
( ) lamotrigina
( ) topiramato
( ) vigabatrina

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 para solicitação 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.

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

PORTARIA Nº 1.320, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Adultos.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a síndrome nefrótica primária em adultos 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 e precisão de indicação;

Considerando as atualizações bibliográficas feitas após a Consulta Pública SAS/MS nº 36, de 18 de outubro de 2010, e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas consequentemente publicado em Portaria; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Síndrome Nefrótica Primária em Adultos.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da síndrome nefrótica primária em adultos, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráternacional 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.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para síndrome nefrótica primária em adultos.

Art. 3º 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. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 716/SAS/MS, de 17 de dezembro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 244, de 22 de dezembro de 2010, seção 1, página 118.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram utilizados como estratégia de busca as expressões "Primary Nephrotic Syndrome"[MeSH] e "Drug Therapy"[MeSH], restringindo-se para artigos em humanos. No Pubmed/Medline, foram encontrados 405 artigos e no Embase 729 artigos. Em pesquisa adicional, utilizando-se a mesma estratégia de busca, mas limitando-se o tipo de artigo "Clinical Trial", "Meta-Analysis", "Practice Guideline" e "Randomized Controlled Trial", foram encontrados 70 artigos. Desses, foram retirados 19, pois incluíam pacientes com síndrome nefrótica de causa secundária. Os 51 artigos restantes foram então utilizados como referências bibliográficas para a presente revisão.

Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de interesse para a elaboração deste Protocolo foram incluídos no texto. Também foi consultado o livro UpToDate, versão 17.3, disponível no site www.uptodateonline.com (com acesso em 10/10/2009), bem como livros-texto e artigos não indexados.

Em 18/10/2013 foi realizada atualização da busca. Na base Medline/Pubmed, utilizando-se os termos "nephrotic syndrome"[MeSH] e "Drug Therapy"[MeSH], com os limites: meta-análise, estudo clínico controlado, ensaio clínico randomizado, revisão sistemática, estudos em humanos e em adultos, Foram obtidos 5 resultados. Desses, dois foram selecionados para avaliação e os demais, excluídos.

Na base EMBASE, utilizando-se o termo de busca "nephrotic syndrome" e limitando-se para revisões sistemáticas, revisões da Cochrane, meta-análises, estudos clínicos controlados e ensaio clínico randomizado, em humanos e adultos, foram obtidos 31 resultados; desses, dois haviam sido localizados via Pubmed, 27 foram excluídos, e dois foram selecionados para leitura.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se o termo de busca "nephrotic syndrome", obtiverem-se 5 resultados; nenhum foi selecionado.

Foram excluídos estudos com crianças (menores de 19 anos), cuja metodologia não correspondia aos critérios de busca, estudos com menos de 6 meses de duração, estudos com desfechos puramente laboratoriais, estudos que avaliaram terapêuticas não registradas no Brasil, bem como estudos cujos resultados foram inconclusivos ou insuficientes para resultar em recomendação clínica. Na atualização da busca foi incluído um estudo, sendo um ensaio clínico randomizado.

2 INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica é caracterizada pela presença de proteinúria maciça, edema, hipoproteinemia e dislipidemia(1). Proteinúria maciça é definida como uma excreção urinária acima de 3,5 g de proteína por 1,73 m^2 de superfície corporal em 24 horas ou acima de 50 mg/kg de peso em 24 horas.

A síndrome nefrótica acomete tanto adultos quanto crianças, sendo causada por doenças primariamente renais (síndrome nefrótica idiopática ou primária) ou por diversas outras doenças (síndrome nefrótica secundária). A síndrome nefrótica primária ou idiopática é a mais frequente tanto em adultos quanto em crianças. Em adultos, apenas 20%-25% dos casos são de síndrome nefrótica secundária (diabetes melito, lúpus eritematoso sistêmico, amiloidose, infecções bacterianas e virais, neoplasias, medicamentos, entre outros)(2,3).

As doenças renais que causam síndrome nefrótica primária são glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI), alterações glomerulares mínimas (AGM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e mais raramente glomerulonefrite por IgA (GNIgA).

Segundo dados internacionais, os principais tipos histológicos de glomerulonefrite que se manifestam por síndrome nefrótica primária em adultos são GESF (35%) e GNMI (33%)(4). Atualmente, a GESF mostra uma incidência crescente e suplantou a da GNMI conforme relatado em algumas séries de casos.

Dados de um ambulatório de referência de um hospital terciário no sul do Brasil mostraram que, no período de 1990 a 2007, foram diagnosticados 309 casos de síndrome nefrótica em pacientes com mais de 14 anos de idade, dos quais 219 (71%) tinham síndrome nefrótica primária, cuja distribuição dos tipos histológicos foi: GESF (45,6%), GNMI (28,3%), AGM (11,9%), GNMP (11,9%) e GNIgA (2,3%)(5).

Nas fases iniciais da síndrome nefrótica, as principais complicações são infecções, trombose venosa ou arterial e insuficiência renal aguda. Pacientes que não respondem ou não utilizam os protocolos de tratamento específicos da glomerulonefrite podem permanecer durante meses ou anos em "estado nefrótico" sob risco de desenvolver tais complicações. Adicionalmente, outras complicações podem ocorrer, como hiperlipidemia, desnutrição, insuficiência renal crônica pela má evolução da glomerulonefrite, alteração de várias funções endócrinas e distúrbios hidroeletrolíticos, entre outras(6,7).

As principais infecções bacterianas que acometem pacientes nefróticos são peritonite espontânea, infecções cutâneas e pneumonia(1,2). Complicações tromboembólicas, principalmente trombose venosa, são vistas em até 40% dos pacientes adultos(7). As mais frequentes são trombose de veia renal (29%), tromboembolia pulmonar (17%-28%) e trombose venosa profunda de membros inferiores (11%), podendo ocorrer ainda em outros leitos vasculares. A trombose arterial também se verifica em adultos, sendo o acidente vascular cerebral isquêmico uma complicação com elevada morbimortalidade(8).

Em adultos, a presença de síndrome nefrótica aumenta o risco de doença arterial coronariana em quatro vezes em relação a controles pareados para idade e sexo(9).

Insuficiência renal nos pacientes com síndrome nefrótica pode ocorrer de forma aguda ou em função da evolução progressiva da doença renal intrínseca. Entre as possíveis causas de insuficiência renal aguda encontram-se hipovolemia, que pode ser devida ao uso de diuréticos, emprego de medicamentos nefrotóxicos e, mais raramente, trombose de veias renais(10).

A evolução para insuficiência renal crônica (IRC) depende do tipo histológico da doença primária renal e da resposta ao tratamento. Em torno de 50% dos pacientes com GESF ou GNMP evoluem para IRC em 10 anos, havendo ainda a possibilidade de recorrência nos pacientes submetidos a transplante renal(11,12). Nos casos de GNMI, observa-se remissão espontânea em 20%-30% dos casos e outros 20%-40% evoluem para IRC em 5 a 10 anos. O tipo AGM raramente evolui para IRC progressiva(11, 12). Entretanto, independentemente do tipo histológico, pacientes com proteinúria nefrótica (acima de 3,5 g/dia) têm risco 35% maior de evoluir para IRC em 2 anos quando comparados a pacientes com proteinúria não nefrótica (abaixo de 2,0 g/dia), nos quais o risco é de apenas 4%. A lesão estrutural do rim é atribuída à passagem das proteínas pelo mesângio glomerular e pelo interstício renal que, associado a alterações da hemodinâmica glomerular, a secreção de citocinas e a fatores de crescimento, resulta em glomeruloesclerose, fibrose intersticial e atrofia tubular progressivas(13).