

5. Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet.* 2007;39(3):359-65.

6. Heath DA, NJ S. Disorders of calcium and bone metabolism. *Clinical pediatric endocrinology.* 2001:390-410.

7. Phillipi Carrie A, Remington Tracey, D SR. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* The Cochrane Library. (7).

8. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res.* 2005;20(7):1235-43.

9. Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2002;110(9):1239-41.

10. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998;339(14):947-52.

11. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):986-92.

12. Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A, Kandemir N, Yordam N. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta: results of treatment and follow-up after discontinuation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(1):63-72.

13. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res.* 2005;20(6):977-86.

14. Senthilnathan S, Walker E, Bishop NJ. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child.* 2008;93(5):398-400.

15. Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(1):43-53.

16. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):132-40.

17. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, Duboeuf F, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2006;21(2):300-6.

18. Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH. Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2009;24(7):1282-9.

19. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):355-64.

20. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Puijts H, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2004;363(9419):1427-31.

21. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(5):758-63.

22. Castillo H, Samson-Fang L, Panel AAFcPaDMTOCR. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDM systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(1):17-29.

23. Alharbi M., Pinto G., Gaubicher S., Polak M., Finidori G., Le Merrer M., Souberbielle J.C., Guillou F., Polak M. Pamidronate treatment of children with moderate-to-severe osteogenesis imperfecta: A note of caution. *Hormone Research.* 2009; 71(1): 38-44.

24. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2004;35(1):231-4.

PORTARIA Nº 1.309, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013

Approva o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilose.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a espondilose 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 nº 19/SAS/MS, de 23 de abril 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 Ficam aprovados, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Espondilose.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da espondilose, 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.

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 o tratamento da espondilose.

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 494/SAS/MS, de 23 de setembro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 184, de 24 de setembro de 2010, Seção 1, página 682.

HELVÉLCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ESPONDILOSE

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

Como fontes de busca de artigos, foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Embase e livros-texto de medicina, acessados em 03/03/2010. Não foram empregados limites de data ou línguas.

Com os termos "Spondylosis"[Mesh] e "Diagnosis"[Mesh] e restringindo-se para artigos em humanos com os filtros "Meta-Analysis"[ptyp], "Practice Guideline"[ptyp], "Consensus Development Conference"[ptyp] ou "Guideline"[ptyp], foram obtidos 14 artigos. Com os termos "Spondylosis"[Mesh] e "Therapeutics"[Mesh], restringindo-se para artigos em humanos com os filtros "Clinical Trial"[ptyp], "Meta-Analysis"[ptyp], "Practice Guideline"[ptyp], "Randomized Controlled Trial"[ptyp], "Consensus Development Conference"[ptyp], "Controlled Clinical Trial"[ptyp] ou "Guideline"[ptyp], 42 artigos foram encontrados.

Utilizando-se os termos "spondylosis"/exp e "diagnosis"/exp e restringindo-se para artigos em humanos com os filtros "cochrane review"/lim, "meta analysis"/lim, "systematic review"/lim, foram obtidos 12 artigos. Com os termos "spondylosis"/exp e "therapy"/exp, restringindo-se para artigos em humanos com os filtros "cochrane review"/lim, "controlled clinical trial"/lim, "meta analysis"/lim, "randomized controlled trial"/lim, "systematic review"/lim, foram encontrados 113 artigos.

O livro UpToDate, disponível no site www.uptodateonline.com, versão 17.3, também foi consultado.

Todos os artigos foram revisados e os identificados como revisões, consensos ou estudos clínicos sobre o tema foram selecionados para a elaboração deste Protocolo.

Em 10/07/2013 foi feita atualização da busca a partir de 01/03/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh "Spondylosis" e "Therapeutics" e restringindo-se os limites a "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial" a busca resultou em 29 artigos. Todos os resumos foram avaliados: 12 estudos foram excluídos por se tratarem de publicações no idioma chinês, 8 por tratarem de estudos cirúrgicos ou pós-cirúrgicos, 1 por ser protocolo de estudo, sem apresentar resultados, 4 por avaliarem terapias alternativas não disponíveis em nosso meio e 3 por não avaliarem efetividade de tratamento.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos "spondylosis" e "therapy" utilizando as mesmas restrições e limites da pesquisa no Pubmed (estudos em humanos, ensaios clínicos randomizados e meta-análises), das 40 publicações encontradas, 16 sendo duplicatas da busca do pubmed, 7 por avaliarem terapias alternativas, 9 por não avaliarem tratamento da doença, 7 por avaliarem terapias cirúrgicas.

Ao final, a atualização da revisão da literatura resultou em 1 artigo, que foi avaliado na íntegra e que foi incluído na presente versão do Protocolo.

2 Introdução

Espondilose é o termo geral utilizado para definir alterações degenerativas inespecíficas da coluna vertebral. Estas alterações são mais comuns nas porções relativamente móveis, como as regiões cervical e lombar, e menos frequentes nas porções relativamente rígidas, como a região dorsal(1).

Suas causas ainda não estão bem estabelecidas, mas idade é o principal fator de risco. As alterações degenerativas ocorrem no disco vertebral, nas articulações zigoapofisárias e uncovertebrais e nos corpos vertebrais. Gradualmente, ocorrem neoformações ósseas nestas áreas, chamadas osteófitos, os quais podem resultar em estreitamento do foramen neural, causando compressão das raízes nervosas e consequente radiculopatia. Tais alterações ao longo da margem dos corpos vertebrais e do ligamento longitudinal posterior podem causar compressão da medula espinhal (mielopatia)(1).

A doença degenerativa cervical é muito freqüente e sua prevalência aumenta com a idade(2). Quase metade da população apresenta cervicalgia em algum momento da vida(3). Estudo de base

populacional inglesa mostrou que 25% das mulheres e 20% dos homens em atendimento primário apresentavam dor cervical recorrente(4). Dados de alta prevalência da condição foram confirmados em estudo que, avaliando 10.000 adultos noruegueses, identificou quadro de dor cervical em 34% deles no ano anterior ao da pesquisa(5). No Brasil, dados de prevalência de espondilose não são disponíveis.

A dor cervical é a segunda causa mais frequente de consulta nos serviços primários de saúde do mundo inteiro, ficando apenas atrás da dor lombar(3, 6). Aproximadamente 70%-80% da população sofrem de alguma dor incapacitante da coluna ao longo da vida(7). Dor lombar é a primeira causa de absenteísmo ao trabalho nos países industrializados, ficando atrás apenas do resfriado comum(7,8).

A espondilose pode levar a protrusão discal ou perda da altura do disco, sobrecarregando outros elementos da coluna e causando radiculopatia ou mielopatia(9). A idade média ao diagnóstico é em torno dos 48 anos, e a incidência anual, de cerca de 107 por 100.000 em homens e de 63 por 100.000 em mulheres(1).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à Saúde (CID-10)

- M 47.1 Outras espondiloses com mielopatia

- M 47.2 Outras espondiloses com radiculopatia

- M 47.8 Outras espondiloses

4 Diagnóstico

4.1 Clínico

A espondilose cervical é geralmente assintomática. Nos pacientes sintomáticos, o diagnóstico se baseia no quadro clínico de dor cervical indolente que, na maioria das vezes, se agrava com o início dos movimentos, mas melhora com a sua continuidade (padrão mecânico)(1). Pode ocorrer dor referida na região occipital, retro-orbital, temporal, nos ombros ou nos braços. Os sinais clínicos podem revelar dor pobremente localizada, movimentos limitados dos braços e alterações neurológicas menores. Os achados neurológicos podem ser evidentes nos 10% da população sintomática em que há mieloradiculopatia(2).

Quando ocorre herniação do núcleo pulposo do disco intervertebral, os sintomas podem se desenvolver de forma aguda. Neste caso, parestesias ou formigamentos na distribuição da raiz nervosa acometem 80% dos pacientes. Mesmo quando a radiculopatia é grave, sua localização clínica é difícil em razão da extensa sobreposição dos suprimentos nervosos nos dermatômos(1). Quando os sintomas são intensos, o diagnóstico diferencial com outras dores cervicais, como lesões mecânicas da coluna, doenças inflamatórias, doenças metabólicas, infecções e neoplasias, deve ser considerado(3).

4.2 Radiológico

Radiografias da coluna não são necessárias para o diagnóstico, porém, quando realizadas, podem mostrar perda da lordose natural e outras alterações degenerativas. Entretanto, alterações degenerativas à radiografia não se correlacionam com sintomatologia clínica, sendo encontradas com grande frequência em pacientes assintomáticos(10).

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com quadro clínico doloroso cervical, dorsal ou lombar, com padrão mecânico, na presença ou não de mieloradiculopatia.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos os pacientes com contraindicação ou intolerância a medicamento especificado neste Protocolo.

7 Tratamento

O tratamento da espondilose é sintomático (11), sendo o paracetamol o fármaco de escolha. O paracetamol é um analgésico não opioide eficaz no controle da dor. Para pacientes em que o controle dos sintomas com este fármaco é insatisfatório, a prescrição de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) pode ser adicionada ao esquema analgésico. Os AINE são medicamentos efetivos no controle dos sintomas dolorosos e têm papel agonista no controle da dor quando ministrados em associação com paracetamol(11). Entretanto, os AINE não alteram a história natural das doenças degenerativas ou inflamatórias. Dentre os efeitos adversos mais comuns, estão os gastrointestinais, como dispêpsia e úlcera péptica; e renais, como retenção hídrica, hipertensão e perda de função renal(12,13).

Fisioterapia ativa e passiva foi comparada com fisioterapia ativa e com terapia farmacológica em um estudo, demonstrando-se benefício das três estratégias para alívio da dor em 6 meses(14). A incapacidade melhorou nos três grupos em 3 meses, mas somente no grupo de fisioterapia ativa e passiva combinadas o efeito foi mantido em 6 meses. De maneira semelhante, a qualidade de vida melhorou nos 3 grupos em 3 meses, mas somente se manteve no sexto mês nos grupos de fisioterapia.

Inexistem evidências que suportem o uso de sulfassalazina para espondilose. Relaxantes musculares, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos e opiáceos são utilizados, porém sem demonstração inequívoca de benefício na literatura científica.

7.1 Fármacos

- Paracetamol: comprimidos de 500 mg e solução oral de 200 mg/ml.

- Ibuprofeno: comprimidos de 200, 300 e 600 mg e solução oral de 50 mg/ml.

7.2 Esquemas de administração

- Paracetamol: administrar, por via oral, 500 mg até 6 vezes ao dia.

- Ibuprofeno: administrar, por via oral, 600 mg até 3 vezes ao dia.



7.3 Tempo de tratamento - Critérios de interrupção
O tempo de tratamento dependerá da resposta clínica e será estabelecido com base na avaliação dos sintomas do paciente.

7.4 Benefícios Esperados
Melhora dos sintomas de dor, atividade e capacidade funcional(9,15).

8 Monitorização
Os doentes de espondilose cervical, dorsal e lombar devem ser avaliados periodicamente de acordo com a intensidade dos sintomas. Naqueles que se encontram em uso de AINE, devem ser consideradas queixas gastrointestinais, pressão arterial sistêmica e sinais de edema em todas as consultas. Se houver suspeita de perda de função renal associada ao uso de AINE, dosagens de creatinina e ureia séricas deverão ser solicitadas. Em alguns casos a dose poderá ser reduzida ou até suspensa, sendo preferido o uso do paracetamol em detrimento do anti-inflamatório. O uso do paracetamol por longos períodos é mais seguro que o anti-inflamatório e dispensa monitorização laboratorial.

9 Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor
Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

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 e a adequação de uso do medicamento.

A cirurgia permanece como tratamento de escolha para os casos de espondilose que apresentam acometimento mielorradicular ou que não respondem ao tratamento clínico (tratamento farmacológico e não farmacológico), devendo ser realizada em hospitais habilitados em alta complexidade em Ortopedia ou Neurocirurgia(9,11,12).

10 Referências Bibliográficas

1.Robinson J, DO K. Clinical features and diagnoses of cervical radiculopathy2009.

2.Fouyas IP, Statham PF, Sandercock PA. Cochrane review on the role of surgery in cervical spondylotic radiculomyelopathy. Spine (Phila Pa 1976). 2002;27(7):736-47.

3.Binder AI. Cervical spondylosis and neck pain. BMJ. 2007;334(7592):527-31.

4.Urwin M, Symmons D, Allison T, Brammah T, Busby H, Roxby M, et al. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. Ann Rheum Dis. 1998;57(11):649-55.

5.Bovim G, Schrader H, Sand T. Neck pain in the general population. Spine (Phila Pa 1976). 1994;19(12):1307-9.

6.Hurwitz EL, Carragee EJ, van der Velde G, Carroll LJ, Nordin M, Guzman J et al. Treatment of neck pain: noninvasive interventions: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. 2008. p. 123-52.

7.Delgado-López PD, Rodríguez-Salazar A, Castilla-Diez JM, Martín-Velasco V, O. F-A. Papel de la cirugía en la enfermedad degenerativa espinal. Análisis de revisiones sistemáticas sobre tratamientos quirúrgicos y conservadores desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia. 2005. p. 142-57.

8.Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Volta GD, Guindani M, Leonardi M. Intraforaminal O(2)-O(3) versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study. AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26(5):996-1000.

9.K L. Lumbar spinal stenosis: Pathophysiology, clinical features and diagnosis2009.

10.Gore DR, Sepsic SB, Gardner GM. Roentgenographic findings of the cervical spine in asymptomatic people. Spine (Phila Pa 1976). 1986;11(6):521-4.

11.Robinson J, MJ. K. Treatment of cervical radiculopathy. Waltham2009.

12.Bhandari M, Petrisor B, Busse JW, Drew B. Does lumbar surgery for chronic low-back pain make a difference? CMAJ. 2005;173(4):365-6.

13.Gupta M, Malhotra S, Jain S, Aggarwal A, P P. Pattern of prescription of non-steroidal antiinflammatory drugs in orthopaedic outpatient clinic of a North Indian tertiary care hospital. Indian J Pharmacol. 2005.

14.Aslan Telci E, Karaduman A. Effects of three different conservative treatments on pain, disability, quality of life, and mood in patients with cervical spondylosis. Rheumatol Int. 2012;32(4):1033-40.

15.Ghosh P, Taylor TK, AD. M. A double blind crossover trial of indomethacin, flurbiprofen and placebo in the management of lumbar spondylosis. 1981

PORTARIA Nº 1.315, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013

Declara prorrogado por 12 (doze) meses o período de validade do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS), conferida na Resolução nº 190/2006/CNAS/MDS, mediante a aplicação do art. 41 da MP nº 446/2008, à Rede Circulista de Beneficência, com sede em Recife (PE).

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

Considerando a Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009, e suas alterações, regulamentada pelo Decreto nº 7.237, de 20 de julho de 2010, que dispõe sobre a Certificação das Entidades Beneficentes de Assistência Social (CEBAS);

Considerando a Medida Provisória nº 446, de 7 de novembro de 2008, e o Parecer nº 1208-2011/FB/COGEJUR/CONJUR-MS/CGU/AGU; e

Considerando Parecer Técnico nº 480/2013-CGGER/DCE-BAS/SAS/MS, constante do Processo nº 25000.069953/2013-46/MS, que concluiu pela manutenção dos requisitos exigidos pela legislação vigente à época da certificação, deferido no Processo nº 71010.001511/2006-71/CNAS/MDS, resolve:

Art. 1º Fica prorrogado por (12) doze meses, o período de vigência do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS), conferida pela Resolução nº 190/CNAS/MDS, de 19 de outubro de 2006, publicada no Diário Oficial da União (DOU), de 26 de outubro de 2006, mediante aplicação do art. 41 da Medida Provisória nº 446, de 7 de novembro de 2008, à entidade Rede Circulista de Beneficência, CNES nº 2712067, inscrita no CNPJ nº 10.605.798/0001-59, com sede em Recife (PE), com vigência de 25 de outubro de 2009 até 25 de outubro de 2010.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PORTARIA Nº 1.307, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013

Approva o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a fenilcetonúria 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 nº 41/SAS/MS, de 10 de novembro 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/SCITE/MS) e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fenilcetonúria.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da fenilcetonúria, 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.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da fenilcetonúria.

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 712/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 107.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

CAS

FENILCETONÚRIA

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, a busca foi realizada em 26/05/2010 com os unitermos "Phenylketurias" [Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh], restringindo-se a artigos em humanos e a tipos ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise, revisão e consenso, o que resultou em 108 artigos.

Na base de dados Embase, a busca foi realizada em 05/07/2010 com os unitermos "Phenylketuria"/exp AND "Therapy"/ex, restringindo-se a artigos em humanos e a tipos ensaio clínico controlado, meta-análise e revisão sistemática, o que resultou em 60 artigos.

Na Cochrane, foi realizada busca em 27/07/2010. Foram identificadas 14 revisões sistemáticas com o termo "Phenylketuria". Destas, apenas 2 abordavam a doença e foram incluídas neste Protocolo. As demais eram sobre outras doenças não relacionadas.

Foram também consultados livros-texto de Genética, Endocrinologia Pediátrica e erros inatos do metabolismo, além do UpToDate, versão 18.1, disponível em www.uptodateonline.com. Outros artigos não indexados também foram incluídos na elaboração deste Protocolo.

Em 10/07/2013 foi feita atualização da busca a partir de 20/07/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh "Phenylketurias" e "Therapeutics" e restringindo-se os limites a "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial" a busca resultou em 5 artigos. Todos os resumos foram avaliados: apenas 1 estudo avaliou a utilização de suplemento pobre em fenilalanina.

Na base de dados Embase foram utilizados os termos "Phenylketuria" e "therapy" utilizando as mesmas restrições e limites da pesquisa no Pubmed. Das 7 publicações encontradas, 3 foram excluídas por não avaliarem terapia, 1 avaliou o consumo de alguns alimentos e 2 avaliaram medicamentos não disponíveis no país.

Ao final, a atualização da revisão da literatura resultou em 1 artigo, que foi avaliado na íntegra e incluído na presente versão do Protocolo.

2 Introdução

Fenilcetonúria (FNC) é uma doença genética, autossômica recessiva, causada por mutações no gene localizado no cromossomo 12q22-q24, o qual codifica a enzima hepática fenilalanina-hidroxilase (FAH). A ausência ou deficiência desta enzima impede a conversão hepática de fenilalanina (FAL), um dos aminoácidos essenciais e mais comuns do organismo, em tirosina, causando acúmulo de FAL no sangue e em outros tecidos(1-7).

É uma doença metabólica rara, com prevalência global média estimada de 1:10.000 recém-nascidos(8). A incidência varia entre as diferentes nações do mundo e os diferentes grupos étnicos. As maiores taxas são encontradas na Irlanda (1:4.500) e na Turquia (1:2.600), e as menores, na Finlândia, no Japão e na Tailândia (1:200.000, 1:143.000 e 1:212.000, respectivamente)(9,10).

Em 2001, Carvalho(11), em levantamento feito no Brasil por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do Ministério da Saúde, encontrou uma prevalência de FNC de 1:15.839. Em 2002, a prevalência foi de 1:24.780. Este levantamento referia-se a 18 estados brasileiros(12). Desde a descoberta deste transtorno metabólico, houve enorme progresso em relação a seu diagnóstico precoce, tratamento e seguimento(13, 14).

Mais de 500 mutações foram identificadas no gene responsável pela doença, o que corresponde a uma gama enorme de fenótipos e, portanto, a uma grande variedade de manifestações clínicas e diversidade de gravidade. Níveis variados e crescentes de FAL podem ocorrer. O excesso é neurotóxico e leva a defeitos no desenvolvimento neuromotor e neurocognitivo(1-7). O retardo mental é irreversível se não diagnosticado e tratado em idade precoce(7).

A FNC é o mais frequente erro inato do metabolismo dos aminoácidos(15). O alto nível sanguíneo leva à excreção urinária aumentada de FAL e de seus metabólitos, as fenilcetonas(16) - fenilacetato e fenilactato(1). Aproximadamente 75% do catabolismo da FAL da dieta é realizado via FAH, que catalisa sua conversão em tirosina. Na FNC, os níveis de FAL estão aumentados enquanto os de tirosina são praticamente normais ou baixos. O cofator enzimático tetra-hidrobiopterina (BH4) é necessário para a atividade da FAH e defeitos no seu metabolismo são responsáveis por aproximadamente 2% dos casos de hiperfenilalaninemia (HFA), definida pelo valor sanguíneo de FAL maior que 2 mg/dl(1, 4).

Os indivíduos com deficiência de FAH apresentam níveis plasmáticos de FAL persistentemente inferiores a 2 mg/dl (120 micromol/l) sem tratamento(9).

Existem algumas classificações para as HFAs, que se baseiam nas concentrações plasmáticas da FAL ao diagnóstico (paciente ainda sem tratamento), na tolerância à FAL e no grau de deficiência da FAH(1,7,10,16-18). Entretanto, apenas os graus de HFA mais elevados são prejudiciais para o desenvolvimento cognitivo(19).

Muitas vezes, níveis inferiores a 10 mg/dl podem significar HFA transitória, por imaturidade hepática ou enzimática. Nas formas transitórias, os pacientes não necessitam de dieta isenta de FAL porque os níveis tendem a diminuir nos primeiros meses de vida, nunca se elevam acima de 10 mg/dl e os pacientes têm desenvolvimento psicomotor normal(2).

O mecanismo fisiológico responsável pelo retardo mental na HFA não está ainda bem entendido, mas a FAL por si só parece ser o agente tóxico maior(3, 16). O excesso de FAL interfere no crescimento cerebral, no processo de mielinização, na síntese dos neurotransmissores e no desenvolvimento sináptico e dendrítico(1,3). O excesso de FAL inibe competitivamente o transporte e a captação neuronal de outros aminoácidos cerebrais através da barreira hematoencefálica, causando diminuição da concentração cerebral intracelular de tirosina e de 5-hidroxitriptofano, limitando a produção de serotonina e das catecolaminas dopamina, noradrenalina e adrenalina, além da melatonina(3).

A variabilidade entre os fenilcetonúricos não depende apenas dos fatores genéticos; fatores ambientais e estilos de vida diferentes, como a idade do início do tratamento e o grau de controle da dieta, também contribuem para estas variações(16).

Os recém-nascidos portadores de HFA são assintomáticos antes de passarem a receber alimentos que contenham FAL (leite materno ou fórmulas infantis próprias da idade). Se a doença não for detectada pelo rastreamento metabólico, seu início é insidioso e só se manifestará clinicamente em torno do 3º ou 4º mês de vida(1,20). Nessa época, a criança começa a apresentar atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, podendo mostrar irritabilidade ou apatia, perda de interesse pelo que a rodeia, convulsões, eczema crônico, hipopigmentação cutânea, cheiro característico da urina, da pele e dos cabelos (odor de rato pela presença do ácido fenilacético) e padrão errático do sono(1,3,12,20).

A principal característica da doença não tratada é retardo mental, que vai piorando durante a fase de desenvolvimento do cérebro e que se estabilizaria com a maturação completa deste órgão. O quociente de inteligência (QI) mede a extensão deste retardo e varia de leve a gravemente prejudicado(1). A HFA não tratada resulta em progressivo retardo mental, com QI abaixo de 50. A piora está relacionada aos níveis sanguíneos de FAL(6).