

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;

Segundo laudo médico e demais documentos apresentados, a requerente tem 22 anos (DN: 13/08/1998), reside no município de Campo Grande, é portadora de Púrpura Trombocitopênica Imune (CID10: D69.3 – Púrpura trombocitopênica idiopática). Não foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Eltrombopague Olamina 50mg (Revolade) 1 comprimido/dia para o seu tratamento.

A **púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)**, também conhecida como púrpura trombocitopênica imunológica, autoimune ou isoimune, foi renomeada recentemente pelo Grupo de Trabalho Internacional para trombocitopenia imune devido ao reconhecimento da patogênese imunológica e pelo fato de muitos pacientes não apresentarem púrpura ou manifestações de sangramento na sua vigência. É uma doença geralmente benigna e de causa desconhecida, que se caracteriza por trombocitopenia (baixas contagens de plaquetas). Pode ser classificada, de acordo com a faixa etária acometida, como infantil ou adulta, e quanto ao tempo de evolução da doença.

Classifica-se como PTI recentemente diagnosticada quando o é em até 3 meses do seu aparecimento e como persistente se tem duração entre 3 e 12 meses (incluindo os pacientes que não alcançam remissão espontânea ou que não mantêm resposta completa à terapia, chamados refratários). Já a forma crônica ocorre quando a doença ultrapassa 12 meses de duração.

Essa doença pode ser classificada, ainda, como PTI grave, quando se apresenta com sangramento suficiente para se indicar tratamento imediato ou na ocorrência de nova hemorragia que suscite ou o aumento da dose terapia adicional com outro medicamento que aumente as plaquetas.

A PTI é uma das causas mais comuns de plaquetopenia em crianças, com uma incidência anual em torno de 4,1 a 9,5 casos por 100 mil crianças, com maior número de casos entre 1 e 5 anos de idade e leve predomínio no sexo masculino, enquanto a distribuição entre sexos é igual em adolescentes. Dados de estudos epidemiológicos internacionais com adultos fornecem uma estimativa de incidência de 1,6 a 2,7 casos por 100 mil adultos e uma prevalência de 9,5 a 23,6 casos por 100 mil pessoas/ano, com predominância do sexo feminino e aumento desses parâmetros conforme a idade. Não há, até o momento, publicações a respeito de sua incidência e prevalência na população brasileira.

Apesar da etiologia desconhecida, reconhecem-se autoanticorpos, geralmente da classe IgG, direcionados a antígenos da membrana plaquetária. Uma vez que a plaqueta apresenta um anticorpo aderido à sua membrana, é reconhecida por macrófagos localizados no baço e em outras áreas de tecido reticuloendotelial, sendo então destruídas, o que acarreta um menor tempo de vida médio plaquetário e, conseqüentemente, menores contagens de plaquetas circulantes.

Entre crianças e adolescentes, a apresentação clínica típica é a ocorrência de sangramentos em pacientes previamente saudáveis. Frequentemente, há histórico de processo infeccioso viral nas semanas anteriores ao início do quadro. Os sangramentos incluem petéquias, equimoses, sangramento mucoso (gengival, nasal, do trato urinário e digestivo) e dependem das contagens de plaquetas, sendo mais comuns e clinicamente significativos quando estão abaixo de 20.000/mm³, mas sobretudo abaixo de 10.000/mm³. A ocorrência de sangramento intracraniano, complicação grave e potencialmente fatal, é rara em crianças, ocorrendo em cerca de 0,5% dos casos, em geral com plaquetas abaixo de 20.000/mm³.

Cerca de 70% das crianças acometidas apresenta a forma recentemente diagnosticada e autolimitada da doença, definida como a recuperação das contagens de plaquetas (acima de 150.000/mm³) em até seis meses, mesmo na ausência de tratamento específico. A terapia

medicamentosa é direcionada para controle precoce dos sintomas e redução do risco de sangramentos graves, não afetando o prognóstico no longo prazo.

Na população adulta, ao contrário, as remissões espontâneas são infrequentes, ocorrendo em menos de 10% dos casos. A apresentação clínica caracteriza-se comumente pela presença de petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia e menorragia, sendo menos frequentes o sangramento do trato gastrointestinal e genituritário, e raramente há sangramento intracraniano. A gravidade dos sintomas também está associada com a contagem de plaquetas, sendo maior quando em níveis abaixo de 10.000/mm³.

Os pacientes assintomáticos e com contagem plaquetária acima de 30.000/mm³ tendem a seguir um curso clínico favorável, sendo o tratamento restrito aos poucos casos que evoluem para trombocitopenia grave ou com contagens persistentemente abaixo de 20.000/mm³. Séries de casos de pacientes com PTI acompanhados ao longo de vários anos demonstram que a morbimortalidade relacionada à doença é baixa, aproximando-se daquela encontrada na população geral, ao passo que as complicações relacionadas ao tratamento não são desprezíveis. Tais dados sugerem que o tratamento deva ser reservado a pacientes com trombocitopenia grave e sintomática, uma vez que o risco de complicações deste decorrentes, como efeitos adversos, pode ser até maior do que o sangramento. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Púrpura Trombocitopênica Idiopática, Portaria Conjunta SAS/MS nº 9, de 31/07/2019)**

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

O objetivo da terapia para PTI é reduzir o risco de sangramento clinicamente relevante. Assim, a necessidade de intervenção é guiada por sintomas de sangramento e contagem de plaquetas (inferior a 20.000/mm³). A escolha da terapia depende da rapidez com que a contagem de plaquetas precisa ser aumentada e dos diferentes perfis de toxicidade das terapias disponíveis.

O tratamento convencional da PTI em crianças começa com a observação clínica e laboratorial (contagem de plaquetas), uma vez que 80% delas melhoram espontaneamente, ou seja sem tratamento, em até seis meses. A mesma conduta é adotada com adultos, desde que não haja sangramentos. No entanto, a maioria dos adultos necessita de tratamento.

A história natural de PTI em adultos é diferente da forma infantil, sendo crônica em cerca de 90% dos casos. Os estudos acerca do prognóstico e da terapêutica em adultos são mais escassos em relação aos disponíveis para as crianças, o que contribui para que muitos resultados obtidos no tratamento da forma infantil sejam utilizados no da forma adulta.

No Brasil, um estudo sobre os padrões de tratamento da PTI em dois estados mostra que a monoterapia (corticoide como primeira linha de tratamento) é a mais comumente utilizada, seguida de combinação de terapias (corticoide associado a IVIg). Esse estudo apontou a necessidade de esplenectomia em 22% dos pacientes após falha da primeira linha de tratamento e que os recursos e gastos com exames laboratoriais e tratamentos com medicamentos e cirurgia são os que mais impactam na carga da doença.

ADULTOS

O estudo que avaliou os desfechos em longo prazo de adultos com PTI concluiu que a mortalidade dos pacientes não diferiu da encontrada na população geral. A maioria dos pacientes (cerca de 85% da amostra estudada) apresentou evolução bastante favorável, com hospitalizações infrequentes.

Os pacientes com plaquetopenia leve a moderada (acima de 30.000/mm³ a 50.000/mm³) e assintomática tendem a ter um curso benigno da doença, sem necessidade de tratamento. Estima-se que somente 20% desse grupo necessitará de algum tipo de tratamento nos anos seguintes. Tais dados sugerem que o tratamento medicamentoso deve ser reservado apenas para pacientes com trombocitopenia grave (abaixo de 20.000 plaquetas/mm³) ou àqueles com sangramentos associados à trombocitopenia (abaixo de 50.000/mm³).

Corticosteroides

Não foram localizados estudos randomizados comparando a eficácia dos corticosteroides em adultos com PTI; portanto o benefício obtido em crianças foi, por analogia, estendido aos adultos. Da mesma maneira que na forma infantil da doença, diversos esquemas de administração estão disponíveis, sem evidência clara de superioridade de um agente sobre os demais. Os corticoides compreendem o tratamento padrão inicial dos adultos e reduzem o sangramento independentemente da elevação das plaquetas, por efeito direto nos vasos sanguíneos. No entanto, seus efeitos adversos aparecem rapidamente e causam complicações, sobrepujando os benefícios ao longo do tempo.

A prednisona é a linha inicial de terapia, com dose que varia de 0,5 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia, até que as plaquetas aumentem para $\geq 30-50 \times 10^9/L$, por duas a quatro semanas. Para evitar complicações, tenta-se diminuir a dose tão logo haja melhora no nível de plaquetas, suspendendo após resposta ou em até quatro semanas em pacientes não responsivos. Inicialmente, a resposta ocorre em 70% a 80% dos pacientes. Ademais, a duração sustentada da resposta é incerta, estimando-se sobrevida livre da doença em 13% a 15% dos casos.

O uso de dexametasona manifesta alta resposta inicial e efeito sustentado substancial, sendo recomendada posologia ambulatorial de 40 mg/dia por quatro dias consecutivos, produzindo resposta em até 90% dos pacientes com PTI recentemente diagnosticada. Os relatos de taxas de resposta sustentada ficam em torno de 50% a 80% em dois a cinco anos de seguimento. Tal posologia foi avaliada em dois ensaios clínicos randomizados comparada à prednisona em adultos com primeiro episódio de PTI. A resposta inicial foi maior no grupo de dexametasona 82,1% x 67,4%, com resposta completa de 50,5% x 26,8%. O controle de longo prazo em um ano foi maior no grupo que usou dexametasona 77% x 22%. Essa dose pode ser repetida a cada 14 dias em 4 ciclos, produzindo resposta em 86% dos pacientes e tendo duração média de 8 meses em 74%. Portanto, a dexametasona está indicada para o tratamento inicial de adultos com plaquetopenia grave (abaixo de 20.000 plaquetas/mm³) assintomática ou com sangramentos sem repercussão clínica significativa, como petéquias, púrpura, epistaxe e gengivorragia leves.

A administração parenteral de altas doses de metilprednisolona tem sido usada em vários esquemas para tratar pacientes com falha na primeira linha terapêutica, obtendo 80% de taxa de resposta. Entretanto, pela duração curta do seu efeito, corticoides orais são necessários para manutenção da resposta.

Imunoglobulina humana intravenosa

Não foram identificados estudos randomizados comparando o uso de imunoglobulina humana com o de placebo no tratamento de adultos com PTI durante a busca realizada para elaborar este Protocolo. Estudos ao longo dos últimos 20 anos demonstram que o efeito de altas doses de IVIg é comparável ao dos corticoides, mas com resposta em menor tempo. A resposta para muitos dos pacientes acontece em 24 horas e, tipicamente, entre dois e quatro dias. Até 80% dos pacientes respondem inicialmente, e metade alcançou contagem de plaquetas normais. A duração da resposta sustentada é usualmente transitória, com as plaquetas voltando aos níveis pré-tratamento em duas a quatro semanas, podendo persistir por meses em alguns pacientes.

A comparação entre duas doses diferentes de IVIg (1 g/kg contra 2 g/kg, ambas em dois dias consecutivos) foi o propósito do ensaio clínico randomizado publicado por Godeau e colaboradores, envolvendo 18 adultos com PTI crônica, sem esplenectomia prévia, tendo como desfecho principal a contagem de plaquetas. A resposta seria considerada completa se a contagem estivesse acima de 150.000/mm³, e parcial se acima de 50.000/mm³. Todos os pacientes responderam inicialmente ao tratamento (resposta completa em 13 e parcial em 5), sem diferença entre os grupos. Porém, após 90 dias, as contagens plaquetárias de 11 pacientes retornaram a valores semelhantes aos registrados previamente, o que foi considerado falha do tratamento. Novamente, não houve diferença entre os grupos em relação à falha terapêutica, embora o pequeno número de pacientes limite maiores conclusões.

Em ensaio clínico randomizado, publicado por Jacobs e colaboradores, foi comparado o uso de corticosteroide oral (1 mg/kg/dia de prednisona) com o de imunoglobulina humana intravenosa (400 mg/kg nos dias 1 a 5) ou a combinação de ambos, tendo como desfecho principal a contagem

de plaquetas acima de $50.000/\text{mm}^3$ em 43 adultos com PTI sem tratamento prévio. A imunoglobulina humana, combinada ou não ao corticosteroide, não demonstrou superioridade em relação à monoterapia com corticosteroide.

Diferentes doses de imunoglobulina humana (0,5 g/kg e 1 g/kg no dia 1) foram comparadas em ensaio clínico randomizado publicado por Godeau e colaboradores envolvendo 37 adultos com PTI. A resposta era avaliada no dia 4, sendo considerados respondedores os pacientes com plaquetas acima de $80.000/\text{mm}^3$ e com pelo menos o dobro do valor inicial. A taxa de resposta foi significativamente maior no grupo que recebeu a dose de 1 g/kg (67% versus 24%; $p=0,01$). Não houve acompanhamento em longo prazo dos pacientes.

Os mesmos autores publicaram o maior ensaio clínico em adultos disponível, envolvendo 122 pacientes com PTI e contagem de plaquetas abaixo de $20.000/\text{mm}^3$, sem tratamento prévio. O estudo contou com um desenho 2x2, em que os pacientes eram randomizados inicialmente entre receber IVIg (0,7 g/kg/dia nos dias 1 a 3) ou metilprednisolona (15 mg/kg/dia nos dias 1 a 3). Os pacientes eram, em seguida, randomizados para receber prednisona (1 mg/kg/dia) ou placebo do dia 4 ao 21. O desfecho primário foi o número de dias com contagem de plaquetas acima de $50.000/\text{mm}^3$. O grupo tratado com imunoglobulina humana apresentou um número de dias com contagens de plaquetas acima de $50.000/\text{mm}^3$ significativamente maior do que o que recebeu metilprednisolona. A taxa de resposta após três semanas foi semelhante entre os grupos (imunoglobulina versus metilprednisolona), mas o grupo da segunda randomização, que recebeu prednisona por via oral, alcançou número significativamente maior de respostas clínicas. Após um ano de acompanhamento, mais da metade dos pacientes foram considerados como falha terapêutica, sem diferença entre os grupos. Não ocorreram óbitos ou sangramentos importantes durante o período de acompanhamento.

O consenso atual é de que a dose de IVIg seja de 0,8 mg/kg a 1 mg/kg em aplicação única, havendo melhora rápida da contagem de plaquetas. Os efeitos adversos são cefaleia moderada (podendo também ser grave), neutropenia transitória, febre, flushing, fadiga, náusea, diarreia, alterações da pressão arterial, taquicardias e meningite asséptica. Insuficiência renal e trombose são efeitos adversos graves, mas raros.

Sendo assim, diante da potencial recuperação com menor tempo de tratamento da plaquetopenia, a IVIg está indicada apenas para casos de sangramento mucoso com maior repercussão clínica, como epistaxe e gengivorragia volumosas, e de sangramento dos tratos digestivo ou urinário.

Imunoglobulina anti-D

O uso de imunoglobulina anti-D foi comparado com o de corticosteroides (prednisona 1 mg/kg/dia por 14 dias) no tratamento inicial de adultos com PTI em estudo conduzido por George e colaboradores, que teve como desfecho principal a necessidade de esplenectomia. O uso de imunoglobulina foi capaz de postergar a realização do procedimento em cerca de três meses, mas não reduziu o número absoluto de esplenectomias. Devido ao seu benefício clínico não significativo, não é recomendado uso em população específica (pacientes Rh-positivos, não esplenectomizados) e com contraindicações importantes (casos de anemia hemolítica autoimune) neste Protocolo.

Esplenectomia

Nos pacientes que apresentaram falha aos corticosteroides e à imunoglobulina humana, a esplenectomia é a opção terapêutica de escolha, sendo o método mais previsível para alcançar uma remissão durável. O fundamento terapêutico reside no fato de o baço ser o principal responsável pela destruição plaquetária, além de conter cerca de 25% da massa linfóide envolvida na produção de anticorpos. Também é o órgão mais importante para o desenvolvimento dos linfócito B e para a diversificação das células T. O procedimento é indicado para pacientes com sangramentos graves e opção terapêutica para a PTI crônica primária com necessidade de uso duradouro de corticosteroides.

Uma revisão sistemática avaliando a resposta terapêutica da esplenectomia na PTI crônica demonstrou taxas de sucesso em curto prazo (até 24 semanas) de 92% e, no longo prazo (5 anos), de 72%.

Os riscos da esplenectomia são os mesmos de um procedimento cirúrgico, além de haver maior risco de infecções subsequentes. Os pacientes candidatos devem, idealmente, ser imunizados para *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* e *Neisseria meningitidis*. Além disso, o mielograma pré-operatório está indicado para afastar mielodisplasia. Contagens plaquetárias acima de 50.000/mm³ devem ser atingidas para realização da cirurgia, podendo ser utilizados imunoglobulina humana ou corticosteroides em doses elevadas para elevação das contagens.

Não foram localizados novos estudos na ocasião da atualização deste Protocolo que pudessem modificar as condutas do tratamento da PTI com relação à esplenectomia.

DOENÇA REFRATÁRIA

O Comitê Internacional de Especialistas sugere que pacientes refratários preencham dois critérios. Primeiro, falha após esplenectomia ou contra-indicação a esta e, segundo, apresentação de PTI grave (plaquetas < 20.000/mm³), com sangramento suficiente para exigir tratamento ou com novo sangramento que requeira terapia adicional.

Uma proporção dos pacientes considerados refratários responde aos tratamentos de primeira linha (corticosteroides e imunoglobulina). Contudo, o uso crônico de corticosteroides ou repetidas doses de imunoglobulina expõem o paciente aos efeitos adversos desses medicamentos, com prejuízo em sua qualidade de vida.

As evidências para os medicamentos imunossupressores são oriundas de estudos observacionais, mas com taxas de resposta satisfatórias. A revisão sistemática publicada por Vesely e colaboradores buscou avaliar a eficácia de agentes de diversas classes farmacológicas em pacientes com PTI refratária a esplenectomia. A revisão incluiu 90 estudos, envolvendo 656 pacientes e 22 condutas terapêuticas. Foram incluídos na análise adultos (com mais de 16 anos) com PTI diagnosticada há pelo menos três meses submetidos a esplenectomia prévia e com plaquetometria abaixo de 50.000/mm³. Os autores concluíram que o nível de evidência sobre a eficácia de qualquer um dos tratamentos era muito limitado, reforçando a necessidade de realização de estudos randomizados. Apesar da ausência de superioridade definida entre os medicamentos avaliados, os com maior número de pacientes tratados e com respostas clínicas mais claramente definidas foram azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina.

A azatioprina foi o medicamento mais avaliado, com um total de 109 pacientes provenientes de 10 estudos observacionais diferentes, que, analisados conjuntamente, demonstraram haver resposta clínica completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 18 (17%), 51 (47%) e 40 (36%) indivíduos. Quando avaliado o subgrupo com contagens de plaquetas abaixo de 30.000/mm³ (n=53), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 66% e 19%. Já no subgrupo de pacientes com < 10.000 plaquetas/mm³ (n=16), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 75% e 25%, não havendo pacientes não respondedores nas séries relatadas.

A ciclofosfamida foi utilizada em 83 pacientes que preenchem os critérios para inclusão na revisão sistemática. Esses pacientes eram oriundos de cinco estudos observacionais diferentes, que, analisados conjuntamente, demonstraram haver resposta clínica completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 22 (27%), 29 (35%) e 32 (38%) indivíduos. Os resultados não foram discriminados em relação ao uso oral ou intravenoso. Quando avaliado o subgrupo com contagens de plaquetas abaixo de 30.000/mm³ (n=28), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 29% e 39%. Já no subgrupo com contagem de plaquetas abaixo de 10.000/mm³ (n=20), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 35% e 40%, com 25% dos pacientes não apresentando resposta ao tratamento.

O danazol foi avaliado em um total de 90 pacientes, provenientes de 11 estudos observacionais diferentes, os quais demonstraram haver resposta clínica completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 1 (1%), 53 (59%) e 36 (41%) indivíduos, quando

analisados conjuntamente. Ao avaliar os subgrupos de pacientes com contagens de plaquetas abaixo de $30.000/\text{mm}^3$ (n=52) e abaixo de $10.000/\text{mm}^3$ (n=15), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 71% e 93%. Não houve pacientes com resposta completa nesses subgrupos.

O uso de vincristina foi avaliado em 103 pacientes de 12 estudos observacionais diferentes, que, analisados conjuntamente, demonstraram haver resposta clínica completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 9 (9%), 46 (45%) e 48 (46%) indivíduos. Quando avaliados os subgrupos com contagens de plaquetas abaixo de $30.000/\text{mm}^3$ (n=34) e abaixo de $10.000/\text{mm}^3$ (n=8), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 50% e 63%. No subgrupo com contagens de plaquetas abaixo de $30.000/\text{mm}^3$, a taxa de resposta completa foi de 9%.

O estudo observacional publicado por Schiavotto e colaboradores buscou avaliar a resposta a condutas de tratamento em pacientes com PTI refratária ou com contraindicação a esplenectomia e corticosteroides. Os pacientes foram alocados de forma não randomizada para receber alcaloides da vinca (19 pacientes), azatioprina (11 pacientes) ou danazol (17 pacientes), e as taxas de resposta foram, respectivamente, 63%, 45% e 56%, sem diferença significativa entre os grupos. Dois pacientes (18%) do grupo da azatioprina interromperam o tratamento em virtude de efeitos adversos, quatro (21%) do grupo que recebeu alcaloides da vinca e um paciente (5,8%) do grupo tratado com danazol. Os autores concluíram que, apesar de eficácia semelhante, os efeitos adversos limitam o uso da vincristina.

Estudo realizado por Maloisel e colaboradores avaliou a resposta a danazol em pacientes com PTI crônica e refratária (n=27) e em pacientes com contraindicação ou recusa a corticosteroides e esplenectomia (n=30). Foi utilizada dose inicial de 600 mg/dia, a qual poderia ser reduzida para até 200 mg/dia após seis meses de tratamento se a remissão fosse mantida. A taxa de resposta global foi de 67%, dos quais nove pacientes (16%) apresentaram remissão completa da doença. A resposta ao tratamento não diferiu entre os pacientes submetidos previamente à esplenectomia e não esplenectomizados. A duração média da resposta foi de três anos. Na maior parte dos pacientes houve boa tolerância ao tratamento, com efeitos adversos leves. Contudo, nove deles (16%) abandonaram o uso de danazol por eventos adversos significativos, sendo os mais comuns alteração de aminotransferases/transaminases - AST/TGO e ALT/TGP - (n=5) e hipertensão intracraniana (n=2).

O uso de eltrombopague, um estimulador da trombopoetina, tem se mostrado eficaz na elevação da contagem de plaquetas e na redução de sangramentos em pacientes adultos e crianças a partir de 6 anos de idade com PTI e previamente tratados com pelo menos uma linha de tratamento. Tal resultado pôde ser verificado por meio de ensaios clínicos randomizados com período curto de acompanhamento, variando de seis semanas a seis meses. O medicamento é bem tolerado, mas está associado a eventos adversos, como alterações das enzimas hepáticas aminotransferases/transaminases, risco de complicações trombóticas/tromboembólicas, cefaleia, insônia, fadiga, anemia, náusea, diarreia, mialgias, estado gripal, astenia, edema periférico, síndrome gripal e rash cutâneo.

As diretrizes de 2011 da Sociedade Americana de Hematologia recomendam os agonistas do receptor da trombopoietina somente para pacientes com risco de sangramento e recidiva após a esplenectomia ou com contraindicação ao procedimento e após falha a pelo menos uma terapia. Ou seja, esses medicamentos são indicados apenas para doença refratária.

Na atualização do presente Protocolo, foram avaliadas as inclusões dos medicamentos eltrombopague e romiplostin, dos quais somente o eltrombopague foi incorporado.

Recomenda-se que pacientes com PTI refratária sejam inicialmente tratados com azatioprina ou ciclofosfamida, tendo em vista a maior experiência com seu uso e com o controle de efeitos adversos. Na ocorrência de falha terapêutica, os pacientes devem ser tratados com eltrombopague. No caso de falha deste, os pacientes deverão ser tratados com danazol, com exceção de crianças e adolescentes pré-púberes, em vista do potencial de virilização desse medicamento e de segurança incerta nessa faixa etária. A vincristina é reservada aos casos de falha terapêutica ou refratariedade aos demais agentes (azatioprina/ciclofosfamida, eltrombopague e danazol) ou a crianças e adolescentes pré-

púberes com refratariedade ou falha a ciclofosfamida/azatioprina e eltrombopague.

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico de PTI, conforme o item 3 Diagnóstico, independentemente da idade, que apresentem:

- presença de PTI grave;
- contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³; ou
- contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm³ na presença de sangramento.

Para o tratamento de PTI crônica e refratária em adultos (a partir de 18 anos de idade), são incluídos os pacientes com todas as seguintes características:

- presença de PTI grave ou com contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³ de forma persistente, por pelo menos três meses;
- ausência de resposta aos corticosteroides e imunoglobulina humana intravenosa (IVIg); e
- ausência de resposta ou contraindicação a esplenectomia.

Para o tratamento de PTI crônica e refratária em crianças e adolescentes (menos de 18 anos de idade), são incluídos os pacientes com as seguintes características:

- contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³ de forma persistente por pelo menos 12 meses após o diagnóstico;
- ausência de resposta aos corticosteroides e IVIg; e
- ausência de resposta ou contraindicação a esplenectomia. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Púrpura Trombocitopênica Idiopática, Portaria Conjunta SAS/MS nº 9, de 31/07/2019)**

Segundo o estudo **Evolving treatment modalities for immune thrombocytopenia in adults** (Khadka S, Kasireddy V, Dhakal PK, Dadiboyina C. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2021 Jan 26;11(1):115-119): Nossa compreensão da PTI se ampliou nas últimas quatro décadas, abrindo caminhos para novas abordagens terapêuticas. Embora a maioria dos pacientes atinja a remissão com corticosteroides de primeira linha, eles apresentam recidiva ou precisam de terapia de manutenção e, felizmente, muitos medicamentos com potencial substancial estão sob investigação. A esplenectomia agora mudou para um tratamento de segunda linha, que pode ser considerado apenas após a tentativa de outro tratamento médico (Rituximabe ou TPO-A). Avatrombopag e fostamatinibe são novos medicamentos aprovados pelo FDA. As terapias combinadas são promissoras, mas precisam ser mais exploradas em estudos maiores. Vários medicamentos mais novos, conforme descrito acima, estão em diferentes fases dos ensaios clínicos. Concluir a escolha do tratamento continua a ser um processo de tomada de decisão compartilhado e depende do julgamento clínico, das preferências do paciente, do custo e do perfil de efeitos adversos.

Segundo ludo médico o requerente fez uso de prednisona na dose de 1mg/kg/dia com resposta completa e suspensão de seu uso em julho/2020. Houve recaída da doença sendo reiniciada corticoterapia em dose plena, com resposta completa. Em setembro/2020 houve nova diminuição de plaquetas, indicando PTI persistente.

III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;

O **Revolade** (nome comercial) **Eltrombopague Olamina** (princípio ativo). A TPO é a citocina central envolvida na regulação da megacariopoiese e na produção de plaquetas, e é o ligando endógeno para o R-TPO. O eltrombopague interage com o domínio transmembranar do R-TPO humano e inicia uma cascata de sinalização similar, mas não idêntica, à da trombopoetina endógena (TPO), induzindo a proliferação e a diferenciação dos megacariócitos a partir das células

progenitoras da medula óssea. Indicações: Eltrombopague é um agonista do receptor de trombopoetina utilizado para o tratamento de plaquetopenia em pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) de origem imune, os quais tiveram resposta insuficiente a corticosteroides, imunoglobulinas ou esplenectomia (retirada do baço). Eltrombopague está indicado para pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática que apresentam risco aumentado de sangramento e hemorragia. Eltrombopague não deve ser usado simplesmente para aumentar a contagem de plaquetas. Eltrombopague é indicado em combinação com terapia imunossupressora padrão para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos com Anemia Aplásica Severa (AAS). Eltrombopague está indicado também para o tratamento de pacientes adultos com Anemia Aplásica Severa (AAS) adquirida que foram refratários à terapia imunossupressora prévia ou que foram extensamente tratados previamente e não sejam elegíveis ao transplante de células tronco hematopoiéticas. Reações adversas: faringite, infecção do trato urinário, gripe, nasofaringite, herpes oral, pneumonia, sinusite, amigdalite, infecção do trato respiratório superior, cancro rectosigmoide, anemia, anisocitose, eosinofilia, anemia hemolítica, leucocitose, mielocitose, trombocitopenia, aumento da hemoglobina, aumento da contagem de neutrófilos em banda, redução da hemoglobina, presença de mielócitos, aumento da contagem de plaquetas, Redução da contagem de glóbulos brancos, hipersensibilidade, anorexia, redução do apetite, aumento do apetite, gota, hipocalcemia, aumento do ácido úrico no sangue, insônia, afecções do sono, ansiedade, depressão, apatia, alterações de humor, choro fácil, cefaleias, parestesias, tonturas, disgeusia, hipoestesia, sonolência, enxaquecas, tremores, perturbações do equilíbrio, disestesia, hemiparesia, enxaquecas com aura, neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica, perturbações do discurso, neuropatia tóxica, cefaleia vascular, cataratas, secura dos olhos, visão turva, opacidade lenticular, astigmatismo, cataratas corticais, hemorragia da conjuntiva, dor ocular, lacrimejar, hemorragia da retina, epiteliopatia pigmentar retiniana, acuidade visual reduzida, comprometimento visual, testes de acuidade visual alterados, blefarite e queratoconjuntivite, dor no ouvido, vertigem, taquicardia, enfarte agudo do miocárdio, doença cardiovascular, cianose, palpitações, taquicardia sinusal, prolongamento do segmento QT no eletrocardiograma, trombose venosa profunda, hipertensão, embolismo, afrontamentos, tromboflebite superficial, rubor, hematoma, epistaxes, embolismo pulmonar, enfarte pulmonar, tosse, desconforto nasal, formação de bolhas orofaríngeas, dor orofaríngea, doenças sinusais, síndrome de apneia do sono, náuseas, diarreia, obstipação, dor abdominal superior, desconforto abdominal, distensão abdominal, boca seca, dispepsia, vômitos, dor abdominal, hemorragia das gengivas, glossodinia, hemorroidas, hemorragia da boca, sensibilidade abdominal, fezes descoloradas, flatulência, intoxicação alimentar, defecações frequentes, hematêmese, desconforto oral, aumento das transaminases, aumento da bilirrubinemia, hiperbilirrubinemia. Não houve estudos que satisfizessem os critérios pré-especificados sobre a eficácia clínica comparativa ou a relação custo-eficácia do eltrombopague no tratamento da anemia aplásica.

Conforme o Relatório de Recomendação nº 404 – Eltrombopague Olamina no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), da CONITEC, de novembro/2018:

Experiência internacional: O NICE da Inglaterra incorporou o eltrombopague olamina e recomenda como opção para o tratamento de adultos com PTI pós esplenectomia e refratários ou com contraindicação para a esplenectomia e refratários ao tratamento padrão ativo e de resgate ou com doença grave e alto risco de sangramento com resgates frequentes e se o fabricante fornecer desconto acordado, até possa ser suspenso adequadamente. O SMC da Escócia utiliza o eltrombopague olamina para uso restrito em adultos com PTI, esplenectomizados e refratários a outros medicamentos (ex. corticoides e imunoglobulinas) ou como segunda linha de tratamento para não-esplenectomizados, por contraindicação. Também para pacientes com PTI sintomática grave ou alto risco de sangramento e para pacientes de 1 a 17 anos com PTI grave ou alto risco de sangramentos refratários a outros medicamentos (ex. corticoides, imunoglobulinas). O PBS da Austrália subsidia o eltrombopague olamina para pacientes adultos com PTI crônica grave que tenham realizado esplenectomia e que não tenham tido resposta satisfatória ou sejam intolerantes aos corticoides e imunoglobulinas e cujo único tratamento subsidiado pela PBS seja um agonista do

receptor da trombopoietina. O CDEC do Canadá não recomenda que o eltrombopague olamina seja financiado pelo governo para o tratamento da PTI. Justificam que os estudos comparativos não são de boa qualidade ou não avaliam os eventos de sangramento como desfecho mais importante e a análise econômica do fabricante sugere que ele não é custo efetivo.

IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

O Eltrombopague Olamina (outros produtos anti-hemorrágicos) está registrado na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida da paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

Prejudicado.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

O Eltrombopague Olamina está padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020), sob o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), disponibilizado através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Púrpura Trombocitopênica Idiopática (Portaria Conjunta SAS/MS nº 9, de 31/07/2019) para CID10 D69.3.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

O município é o responsável pelo atendimento dos medicamentos da Atenção Básica e o Estado dos medicamentos dos Protocolos Clínicos.

O Eltrombopague Olamina, conforme Portaria GM/MS 1554/2013, faz parte do grupo 1B, medicamentos financiados com transferência de recursos financeiros pelo Ministério da Saúde para tratamento das doenças contempladas no CEAF.

IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

O PCDT da Púrpura Trombocitopênica Idiopática (Portaria Conjunta SAS/MS nº 9, de 31/07/2019), oferece os medicamentos Prednisona, Dexametasona, Metilprednisolona, Imunoglobulina humana intravenosa, Ciclofosfamida, Azatioprina, Eltrombopague, Danazol, Vincristina.

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

O Eltrombopague Olamina não tem genérico. Não foi apresentado receituário médico. Preço conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica; PMC: preço máximo ao consumidor, PMVG: preço máximo de venda ao governo).

- REVOLADE (NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A) 50 MG COMPRIMIDO REVESTIDO X 14.
PF: R\$ 3.946,59, PMC: R\$ 5.260,51, PMVG: R\$ 3.096,89.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que Eltrombopague Olamina está padronizado na RENAME 2020, sob o CEAF, disponibilizado através do PCDT de Púrpura Trombocitopênica Idiopática (Portaria Conjunta SAS/MS nº 9, de 31/07/2019) para CID10 D69.3, sendo que a paciente não está cadastrada e as informações apresentadas não atendem os critérios de inclusão para o fornecimento de Eltrombopague;

Considerando que o PCDT de Anemia Aplástica Adquirida, Portaria Conjunta SAS/MS nº 1300, de 21/11/2013, que oferece os medicamentos Prednisona, Imunoglobulina Antitimócito e Ciclosporina, sendo que o paciente está cadastrado e vem recebendo ciclosporina;

Considerando os critérios adotados por outras agências de saúde (Inglaterra, Escócia, Austrália) para fornecimento de Eltrombopague são os mesmos do PCDT;

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é desfavorável ao pedido de Eltrombopague Olamina.