

Data: 14/02/2014

NTRR 28/2014

| | |
|---------------------|----------|
| Medicamento | x |
| Material | |
| Procedimento | |
| Cobertura | |

Solicitante: Ilmo Dr Marco Antônio Macêdo Ferreira

Número do processo: 0334.14.000221-6

**TEMA: DANAZOL EM PACIENTE PORTADORA DE PÚRPURA
TROMBOCITOPÊNCA IMUNE (PTI)**

Sumário

| | |
|--|---|
| 1. RESUMO EXECUTIVO..... | 2 |
| 1.1. RECOMENDAÇÃO | 2 |
| 1.2. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA. | 4 |
| 1.3. CONTEXTO | 4 |
| 2.2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(2) | 5 |
| 1.3.1. APRESENTAÇÕES:..... | 6 |
| 1.3.2. INDICAÇÕES BULA DO MEDICAMENTO SOLICITADO | 6 |
| 1.3.3. DISPONIBILIDADE NO SUS..... | 6 |
| 2. RESULTADOS(1) | 6 |
| 3. CONCLUSÃO | 8 |
| 4. REFERÊNCIAS..... | 9 |

1. RESUMO EXECUTIVO

"Vem por meio da presente razão do convênio existente entre o TJMG E UFMG, solicitar informações sobre o seguinte caso: A Senhora J.A.F.Q., propôs demanda judicial com pedido de urgência para o fornecimento da denominada PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA - PTI "CID:D-69.3". Alega que a doença é gravíssima e que pode causar danos irreparáveis à saúde e até risco de morte. Informa a requerente que seu quadro mostrou-se refratários aos tratamentos de 1ª e 2ª linha, que foram com corticosteroides e rituximabe, pois seus níveis de plaqueta ficaram abaixo de 20.000 ml, isso desde maio de 2012. Ressalta que em setembro de 2012 iniciou o uso de danazol 600g e suas plaquetas estão acima de 50.000. Aduz que o remédio tem um custo de R\$ 700,00 a R\$ 750,00 porque a receita médica indicou a posologia de 06 comprimidos ao dia. A autora narra que foi até ao posto de saúde do município e que lá foi informada de que o medicamento faz parte do componente de alto custo do Estado de Minas Gerais. Diante disso, postulamos informações sobre a utilidade do referido remédio, bem como se está na lista do SUS e demais informações que entenderem pertinentes.

Diante do exposto, desde já agradecemos a presteza das informações."

1.1. RECOMENDAÇÃO

O medicamento danazol é fornecido segundo a PORTARIA Nº 1.316, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013(1) do Ministério da Saúde que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática.

Esta listado na Relação de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - Medicamentos de Alto Custo disponibilizados pela Secretaria de Estado da Saude/MG.

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 seus efeitos adversos. Na

ocorrência de falha terapêutica, os pacientes que vinham utilizando azatioprina deverão ser tratados com ciclofosfamida e aqueles em uso de ciclofosfamida, com azatioprina, salvo se houver contra-indicação. No caso de falha de ambos os agentes, os pacientes deverão ser tratados com danazol.

ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

1.2. PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente portadora de púrpura trombocitopênica idiopática

Intervenção: Danazol

Comparação: Metilprednisolona, azatioprina, ladogal

Desfecho: Melhora da plaquetopenia (baixa de plaquetas no sangue) e melhora clínica

1.3. CONTEXTO

A púrpura trombocitopênica imunológica (PTI), também conhecida como púrpura trombocitopênica idiopática, autoimune ou isoimune, é uma doença adquirida e **geralmente benigna**, 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, como aguda ou crônica.

A PTI é uma das causas mais comuns de plaquetopenia em crianças, com uma incidência anual em torno de 3-8 casos por 100.000 crianças, com maior número de casos entre os 2-5 anos de idade e com leve predomínio no sexo masculino. Dados de estudos epidemiológicos internacionais em adultos fornecem uma estimativa de incidência de 1,6-2,7 casos por 100.000 pessoas/ano e uma prevalência de 9,5-23,6 casos por 100.000 pessoas, com predominância no sexo feminino. Não há dados oficiais 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, onde são destruídas, levando a um menor tempo de vida médio plaquetário e, conseqüentemente, a menores contagens de plaquetas circulantes.

Entre crianças e adolescentes, a apresentação clínica típica é a ocorrência de sangramentos em pacientes previamente saudáveis. Frequentemente há história 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. Sangramento intracraniano, complicação grave e potencialmente fatal, é raro, ocorrendo em cerca de 0,1% dos casos com plaquetas abaixo de 20.000/mm³. A maioria das crianças acometidas (cerca de 70%) apresenta a forma aguda e autolimitada da doença, definida como a recuperação das contagens de plaquetas (acima de 150.000/mm³) em até 6 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 em longo prazo.

Na população adulta, ao contrário, as remissões espontâneas são infrequentes, ocorrendo em menos de 10% dos casos. A apresentação clínica se caracteriza por sangramento na presença de plaquetopenia, sendo as mais comuns petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia e menorragia. Sangramentos do trato gastrointestinal e geniturinário são pouco frequentes; sangramento intracraniano é raro. A gravidade dos sintomas também está associada com as contagens de plaquetas, sendo maior quando elas são menos 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 (contagens 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 da 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 dele decorrentes pode ser até maior do que o sangramento em si.

2.2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(2)

Nome químico do medicamento: Danazol

Nome comercial: Ladogal®

Fabricante: Sanofi

1.3.1.APRESENTAÇÕES:

Cápsulas 100 mg: embalagem com 50.

Cápsulas 200 mg: embalagem com 30

1.3.2.INDICAÇÕES BULA DO MEDICAMENTO SOLICITADO

Este medicamento é tem indicação de bula para:

Tratamento da endometriose, como terapia isolada ou em associação a medidas cirúrgicas.

Tratamento da mastalgia cíclica grave (displasia mamária benigna, doença fibrocística da mama), com ou sem nódulos, resistente a analgésicos simples.

Tratamento da mastite cística crônica (cistos benignos múltiplos ou recorrentes), permitindo redução da necessidade da aspiração cirúrgica.

E como medida prévia à ablação endometrial histeroscópica a fim de reduzir o endométrio e facilitar a cirurgia.

1.3.3.DISPONIBILIDADE NO SUS

O medicamento danazol é fornecido segundo a PORTARIA Nº 1.316, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013(1) do Ministério da Saúde que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática.

2. RESULTADOS(1)

Inexiste consenso em relação à definição e ao tratamento da PTI refratária. Um comitê internacional de especialistas a definiu a PTI refratária como:

presença de plaquetopenia persistente e grave (abaixo de 50.000/mm³);

necessidade de tratamentos medicamentosos frequentes para manter as contagens plaquetárias;

falha à esplenectomia.

Quanto ao tratamento medicamentoso da PTI refratária, o benefício não foi estabelecido por meio de estudos randomizados. Diante disso, a maior parte das recomendações deriva de estudos observacionais e opinião de especialistas.

A revisão sistemática publicada por Vesely e colaboradores(3) 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 estratégias terapêuticas. Foram incluídos na análise adultos (com mais de 16 anos), com PTI diagnosticada há pelo menos 3 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.

Estudo observacional publicado por Schiavotto e colaboradores(4) buscou avaliar a resposta a estratégias 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 mesmos. Dois pacientes (18%) do grupo da azatioprina interromperam o tratamento em virtude de efeitos adversos, 4 (21%) do grupo que recebeu alcaloides da vinca e 1 paciente (5,8%) do grupo tratado com danazol.

Estudo realizado por Maloysel e colaboradores(5) 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, que poderia ser reduzida para até 200 mg/dia após 6 meses de tratamento se a remissão fosse mantida. A taxa de resposta global foi de 67%, tendo 9 pacientes (16%) apresentado remissão completa da doença. A resposta ao tratamento não diferiu entre os pacientes submetidos previamente a esplenectomia e não esplenectomizados. A duração média da resposta foi de 3 anos. Na maior parte dos pacientes houve boa tolerância ao tratamento, com efeitos adversos leves. Porém 9 pacientes (16%) abandonaram o uso de danazol por eventos adversos significativos, sendo os

mais comuns alteração de aminotransferases/transaminases (n = 5) e hipertensão intracraniana (n = 2).

Diante do exposto, o protocolo do ministério da saúde recomenda 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 seus efeitos adversos. Na ocorrência de falha terapêutica, os pacientes que vinham utilizando azatioprina deverão ser tratados com ciclofosfamida e aqueles em uso de ciclofosfamida, com azatioprina, salvo se houver contraindicação. No caso de falha de ambos os agentes, os pacientes deverão ser tratados com danazol.

3. CONCLUSÃO

O medicamento danazol é fornecido segundo a PORTARIA Nº 1.316, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013(1) do Ministério da Saúde que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática.

Esta listado na Relação de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - Medicamentos de Alto Custo disponibilizados pela Secretaria de Estado da Saude/MG.

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 seus efeitos adversos. Na ocorrência de falha terapêutica, os pacientes que vinham utilizando azatioprina deverão ser tratados com ciclofosfamida e aqueles em uso de ciclofosfamida, com azatioprina, salvo se houver contraindicação. No caso de falha de ambos os agentes, os pacientes deverão ser tratados com danazol.

4. REFERÊNCIAS

1. SAÚDE M. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secr ATENÇÃO SAÚDE PORTARIA Nº 1316, 22 NOVEMBRO 2013 [Internet]. 2013; Available from: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/2013/iels.nov.13/iels222/U_PT-MS-SAS-1316_221113.pdf
2. Bula Ladogal. Available from: http://peraltasrv.com/rimel/bulas_pdf/1060-2.pdf
3. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140(2):112-20.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009.
5. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol*. 2008;143(1):16-26.
6. JB B, G C, MN S, B P, L K, B M. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237–47.