PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane, na data de 31 de julho de 2010. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões sistemáticas envolvendo o tratamento medicamentoso da púrpura trombocitopênica idiopática. Na ausência destes, foram utilizados estudos não controlados e séries de casos.

No Medline/Pubmed, foi utilizada a estratégia "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])), tendo sido localizados 74 estudos, sendo 24 de interesse para a elaboração deste protocolo.

No Embase, foi utilizada a estratégia 'idiopathic thrombocytopenic purpura'/exp AND 'drug therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim. Todos os 94 estudos encontrados foram analisados. Não foram localizados novos trabalhos em relação aos já identificados na busca na base de dados do PubMed.

Na biblioteca Cochrane, a partir da expressão "idiopathic thrombocytopenic purpura", havia uma revisão sistemática, utilizada para elaboração do protocolo.

Foi consultado ainda o UpToDate, versão 18.2, no site http://www.uptodateonline.com, na busca de outros estudos relevantes que pudessem não ter sido localizados nas estratégias anteriores. Por meio da bibliografia desta base de dados, identificaram-se outros 18 estudos que foram julgados relevantes para a elaboração do presente protocolo, principalmente no que tange a aspectos relacionados a epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e prognóstico da doença.

2. INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitopênica imunonológica (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 (1). 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 (2). 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, consequentemente, a menores contagens de plaquetas circulantes (3).

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 em crianças, ocorrendo em cerca de 0,1% dos casos com plaquetas abaixo de 20.000/mm3 (4).. 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 (5). A terapia medicamentosa é direcionada para controle precoce dos sintomas e redução do risco de sangramentos graves, não afetando o prognóstico a 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 (6,7). 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.

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

D69.3 Púrpura trombocitopênica idiopática

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de PTI é de exclusão, sendo realizado com base na história clínica e no exame físico, além de hemograma completo e esfregaço de sangue periférico. O diagnóstico é realizado quando houver (8):

presença de trombocitopenia (menos de 100.000/mm3) isolada, sem alterações nas outras séries do hemograma e no esfregaço de sangue periférico; e

ausência de outras condições clínicas que cursam com trombocitopenia, como infecções, doenças autoimunes, neoplasias, efeito adverso de medicamentos, entre outras (Tabela 1).

Tabela 1 - Causas Comuns de Trombocitopenia

Pseudotrombocitopenia (relacionada ao EDTA)
Gestação
Trombocitopenia gestacional
Pré-eclâmpsia
Infecções virais
HIV
Hepatites virais
Mononucleose infecciosa
Hiperesplenismo devido A hipertensão portal
Cirrose alcoólica
Esquistossomose

Mielodisplasia
Púrpura trombocitopênica trombótica/Síndrome hemolítico-urêmica
Coagulação intravascular dissemidada
Medicamentos (diversos)

Inexiste exame laboratorial específico para o diagnóstico. A dosagem de anticorpos antiplaquetários não é recomendada devido à baixa acurácia diagnóstica. Pesquisas de anticorpos anti-HIV e anti-HCV devem ser solicitadas rotineiramente em adultos para o diagnóstico diferencial, uma vez que infecção crônica previamente assintomática pode se manifestar inicialmente com trombocitopenia. A realização de outros exames laboratoriais pode ser necessária, conforme a situação clínica, a fim de excluir outras causas de plaquetopenia. Deve-se avaliar a medula óssea (biópsia e aspirado) sempre que houver suspeita de neoplasias ou mielodisplasia como causa de plaquetopenia e quando houver anemia ou leucopenia associadas a plaquetopenia.

A PTI é considerada persistente quando houver plaquetopenia nos 3-12 meses após o diagnóstico, e crônica quando persistir por mais de 12 meses.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico de PTI, independentemente da idade, que apresentem:

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 refratária em adultos (≥ 18 anos), serão incluídos os pacientes com todas as seguintes características:

contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm3 de forma persistente, por pelo menos 3 meses;

ausência de resposta aos corticosteroides e imunoglobulina humana intravenosa; e

ausência de resposta ou contraindicação a esplenectomia.

Para o tratamento de PTI crônica e refratária em crianças e adolescentes (abaixo de 18 anos), serão 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 imunoglobulina humana intravenosa; e

ausência de resposta ou contraindicação a esplenectomia.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com outras causas de plaquetopenia. A intolerância medicamentosa ou a contraindicação de um ou mais dos medicamentos recomendados exclui o paciente de seus respectivos usos.

7 CASOS ESPECIAIS

7.1 SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA

Define-se como emergência a presença de sangramento intracraniano ou mucoso (digestivo, geniturinário ou respiratório) com instabilidade hemodinâmica ou respiratória, em pacientes com PTI.

Inexistem estudos randomizados específicos sobre esta situação clínica, sendo o tratamento baseado em opinião de especialistas e consistindo de (9):

transfusões de plaquetas - recomenda-se 3 vezes mais do que o usual, em vista da destruição rápida das plaquetas que ocorre na PTI (3 unidades para cada 10 kg de peso);

corticosteroide em altas doses - 30 mg/kg de metilprednisolona por 3 dias em crianças e 1 g/dia por 3 dias em adultos; ou

imunoglobulina humana intravenosa - 1 g/kg por 1-2 dias (repete-se a dose no segundo dia se a contagem de plaquetas permanecer abaixo de 50.000/mm3).

7.2 PTI NA GESTAÇÃO

Na gestação, o diagnóstico de PTI é dificultado por se tratar uma enfermidade menos comum do que outras causas frequentes de plaquetopenia, como trombocitopenia gestacional, pré-eclâmpsia e síndrome HELLP (associação de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia que ocorre na gravidez). Para o diagnóstico diferencial, recomendam-se aferição da pressão arterial, avaliação de fragmentação eritrocitária no esfregaço periférico, dosagem de enzimas hepáticas e anti-HIV quando apropriado. Deve ser feito o diagnóstico diferencial com trombocitopenia gestacional, uma vez que ambas as situações cursam com plaquetopenia isolada. Porém a trombocitopenia gestacional, via de regra, cursa com contagens de plaquetas acima de 70.000/mm3 e raramente causa sangramentos significativos; inicia-se usualmente no terceiro trimestre e resolve-se após o parto.

O tratamento de PTI na gestação permanece motivo de debate em vista da carência de estudos. Revisão sistemática da Cochrane identificou apenas um ensaio clínico randomizado nesta situação, comparando betametasona com placebo, não havendo diferença nas contagens de plaquetas do feto ao nascimento e na primeira semana de vida (10). Recomenda-se que o tratamento seja instituído apenas quando houver indicação materna, utilizando-se prednisona, salvo se houver sangramentos significativos, quando imunoglobulina humana deve ser considerada. Utiliza-se também imunoglobulina humana quando há falha do tratamento com corticosteroides ou contraindicação ao uso dos mesmos. Nas pacientes com PTI crônica e plaquetopenia persistente, sem resposta às medidas terapêuticas usuais, recomenda-se postergar, dentro do possível, a realização de esplenectomia, visto que parte das pacientes recupera as contagens após o parto.

No momento do parto, seja por via vaginal ou cesáreo, devem ser mantidas, idealmente, contagens de plaquetas acima de 50.000/mm3, tendo em vista o risco de sangramento aumentado relacionado ao procedimento na presença de contagens menores.

8 TRATAMENTO

8.1 CRIANÇAS E ADOLESCENTES

O adequado tratamento de crianças e adolescentes com quadro agudo de PTI é ainda motivo de debate, já que não há evidências definitivas da superioridade do tratamento medicamentoso sobre a observação criteriosa (11). Entre os argumentos que sustentam a observação criteriosa está o fato de a maioria das crianças recuperar-se completamente de um quadro agudo de PTI independentemente da realização de qualquer tratamento(1,12) e de não apresentar sangramentos significativos mesmo com contagens de plaquetas abaixo de 10.000/mm3, com o evento mais temido, a hemorragia cerebral, ocorrendo muito raramente (0,1%-0,5% dos casos) (13,14). Por outro lado, o tratamento medicamentoso eleva a contagem de plaquetas mais rapidamente, com potencial redução do período sob risco de sangramentos mais importantes (15). Contudo, o tratamento medicamentoso não reduz o risco de evolução para a forma crônica da doença (16).

Portanto, a observação criteriosa pode ser considerada como opção terapêutica inicial para crianças com quadro agudo de PTI sem evidência de sangramentos. Além disso, deve-se recomendar restrição de atividades, sobretudo os esportes de contato, e de medicamentos com atividade antiplaquetária (por exemplo, AAS e anti-inflamatórios não esteroides). Entre as opções de tratamento medicamentoso estão os corticosteroides e as imunoglobulinas.

Estudo de custo-efetividade chinês, publicado por Chen e colaboradores (17), concluiu que o uso de corticosteroides foi mais custo-efetivo do que imunoglobulina humana e anti-D em crianças com PTI sem tratamento prévio. Contudo, limitações metodológicas do estudo e diferenças regionais entre os sistemas de saúde limitam a validade externa dos dados.

CORTICOSTEROIDES

Existem diversos esquemas de tratamento com diferentes representantes dos glicocorticoides para crianças com PTI, utilizando doses baixas, moderadas e altas. Não há evidência suficiente para direcionar a escolha sobre um dos regimes disponíveis.

Em ensaio clínico randomizado realizado por Buchanan e colaboradores (18), foi comparado o uso de prednisona (2 mg/kg) durante 14 dias contra placebo no tratamento de crianças com PTI. O desfecho principal, contagem de plaquetas, foi aferido nos dias 1-2, 3-5, 7, 14, 21 e 28. Apenas no sétimo dia houve vantagem significativa no grupo que recebeu corticosteroide, que não se manteve nos demais momentos de avaliação.

Em outro estudo, Sartorius e colaboradores (19) compararam o uso de prednisolona (60 mg/m2/dia) por 21 dias com o de placebo e observaram uma redução significativa do período de plaquetopenia com o emprego do corticosteroide.

Bellucci e colaboradores (20) compararam o uso de baixas doses de corticosteroide (0,25 mg/kg/dia de prednisona) com doses convencionais (1 mg/kg/dia de prednisona) em crianças e adultos com PTI, não tendo sido evidenciadas diferenças após 21 dias de tratamento.

Os efeitos adversos dos corticosteroides incluem alterações do comportamento, distúrbios do sono, aumento do apetite e ganho de peso.

Prednisona e metilprednisolona estão indicados no tratamento inicial de crianças com sangramentos sem repercussão clínica significativa, como, por exemplo, petéquias, púrpura, epistaxe e gengivorragia leves.

IMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA

Diversos ensaios clínicos randomizados avaliaram o uso de imunoglobulina humana intravenosa em crianças com PTI(15,21-31). Os principais deles, publicados até 2004, foram incluídos na revisão sistemática e metanálise realizada por Beck e colaboradores (32). Essa metanálise incluiu 10 ensaios clínicos randomizados que compararam o uso de imunoglobulina humana intravenosa com o de corticosteroides em crianças (3 meses a 18 anos) com diagnóstico de PTI sem tratamento prévio. Os regimes de tratamento variaram de acordo com os estudos, tanto em relação ao uso de imunoglobulina humana quanto ao de corticosteroides. O desfecho principal foi a presença de contagem de plaquetas acima de 20.000/mm3 após 48 horas do início do tratamento. Os desfechos secundários foram desenvolvimento de PTI crônica (definida como contagem de plaquetas abaixo de 150.000/mm3 após 6 meses), presença de sangramento intracraniano e mortalidade.

Dos 10 estudos incluídos na metanálise, 6 permitiram a identificação do desfecho principal, totalizando 401 pacientes. Os dados demonstraram significativa redução relativa de risco de 26% em favor do grupo que recebeu imunoglobulina humana em relação ao que recebeu corticosteroide, com um número necessário para tratar (NNT) de 5 pacientes. Análises de subgrupo sugerem que este benefício seja independente do regime de imunoglobulina humana ou corticosteroide utilizado. O desenvolvimento de PTI crônica ocorreu em 25% dos pacientes que receberam corticosteroides e em 18% dos que receberam imunoglobulina humana (p = 0,04), com dados disponíveis de 9 estudos. Dados referentes a sangramento intracraniano e morte estavam disponíveis para 586 pacientes (9 estudos). Ocorreram 2 casos de sangramento intracraniano no grupo que recebeu corticosteroide, com relato de boa recuperação ao evento, e 1 episódio entre os pacientes que receberam imunoglobulina humana, tendo este representado o único óbito identificado.

Os efeitos adversos mais comuns da imunoglobulina convencional incluem náuseas, vômitos, cefaleia, febre e neutropenia.

Diante da potencial recuperação mais rápida da plaquetopenia, a imunoglobulina humana intravenosa está indicada para casos de sangramento mucoso com maior repercussão clínica, como epistaxe e gengivorragia volumosas ou sangramento do trato digestivo ou urinário.

IMUNOGLOBULINA ANTI-D

A comparação do uso de imunoglobulina anti-D (50 mcg/kg, repetida semanalmente conforme a necessidade) com imunoglobulina convencional (250 mg/kg por 2 dias) em crianças com PTI crônica, contagem de plaquetas abaixo de 30.000/mm3 e episódios recorrentes de sangramento, foi motivo de estudo publicado por El Alfy e colaboradores (33). Após 7 dias, não houve diferença entre os grupos em relação à presença de contagem de plaquetas acima de 50.000/mm3 (66,6% e 75%, respectivamente). Estudo semelhante, publicado por Tarantino e colaboradores (31), comparou o uso de imunogobulina anti-D (doses de 50 mcg/kg e 75 mcg/kg) com o de imunoglobulina convencional (0,8 g/kg) em crianças com PTI aguda sem tratamento prévio e com plaquetas abaixo de 20.000/mm3. O desfecho principal, contagem de plaquetas acima de 20.000/mm3 após 24 horas de tratamento, foi semelhante com imunoglobulina convencional (77%) e imunoglobulina anti-D na dose de 75 mcg/kg (72%), que foram superiores à anti-D na dose de 50 mcg/kg (50%; p = 0,03). Um terceiro estudo comparando o uso de imunoglobulina anti-D (75 mcg/kg) com imunoglobulina convencional (1 g/kg por 2 dias) em crianças com PTI aguda e contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm3, sem tratamento prévio, foi publicado por Shahgholi e colaboradores (30). A resposta ao tratamento após 72 horas foi superior no grupo que recebeu imunoglobulina convencional (98% versus 76%; p = 0,017).

Tendo em vista que a imunoglobulina anti-D não apresenta vantagens clínicas sobre a imunoglobulina convencional, seu uso não é recomendado neste protocolo.

Em crianças que evoluem para a forma persistente da doença, uma segunda linha de tratamento com corticosteroide (especialmente dexametasona) deverá ser utilizada. Pacientes que apresentaram resposta prévia com imunoglobulina poderão usá-la novamente se não houver resposta à corticoterapia de segunda linha. Em crianças com a forma crônica da doença, o tratamento deverá seguir as mesmas recomendações da forma crônica adulta. Um pequeno percentual de crianças com as formas persistente e crônica apresentará sangramentos recidivantes e necessidade de tratamentos repetidos. Nesses casos, deverá ser avaliado o risco/benefício da realização de esplenectomia. Tal procedimento é efetivo em melhorar a contagem de plaquetas e reduzir o risco de sangramento em cerca de 60%-90% das crianças com PTI crônica (1). Não há consenso sobre o momento ideal para indicar o procedimento. As principais diretrizes recomendam aguardar, se possível, 12 meses após o diagnóstico. Previamente ao procedimento, há indicação de vacinação para Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae b e Neisseria meningitidis. A contagem plaquetária deve ser acima de 50.000/mm3 para realização do procedimento, estando frequentemente indicado uso de imunoglobulina humana ou corticosteroides para elevação da contagem plaquetária no pré-operatório.

8.2 ADULTOS

8.2.1 TRATAMENTO INICIAL

A história natural de PTI em adultos é bastante distinta da forma infantil, tendendo à forma crônica em cerca de 90% dos casos. Os estudos acerca do prognóstico e da terapêutica 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.

Estudo que avaliou os desfechos a longo prazo de adultos com PTI concluiu que a mortalidade dos pacientes não diferiu da encontrada na população geral7. 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 30.000-50.000/mm3) e assintomática tendem a ter um curso benigno da doença, sem necessidade de tratamento (7,34). Estima-se que somente cerca de 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/mm3) ou com sangramentos.

CORTICOSTEROIDES

Não foram localizados estudos randomizados comparando a eficácia dos corticosteroides com a de placebo em adultos com PTI. 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.

Um esquema posológico simples que pode ser adotado ambulatoriamente é o uso de dexametasona (40 mg/dia) por 4 dias consecutivos. Essa posologia foi avaliada em estudos não randomizados (35) em adultos com primeiro episódio de PTI e contagens plaquetárias abaixo de 20.000/mm3, mostrando respostas favoráveis em mais de 85% dos casos.

Os corticosteroides estão indicados no tratamento inicial de adultos com plaquetopenia grave (abaixo de 20.000/mm3) assintomática ou com sangramentos sem repercussão clínica significativa, como, por exemplo, petéquias, púrpura, epistaxe e gengivorragia leves.

IMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA

Não foram localizados estudos randomizados comparando o uso de imunoglobulina humana com o de placebo no tratamento de adultos com PTI. Também não há consenso sobre a melhor posologia de uso de imunoglobulina. A comparação entre duas doses diferentes de imunoglobulina humana intravenosa (1 g/kg contra 2 g/kg, ambas em 2 dias consecutivos) foi o motivo do ensaio clínico randomizado publicado por Godeau e colaboradores (36), envolvendo 18 adultos com PTI crônica, sem esplenectomia prévia, tendo como desfecho principal a contagem de plaquetas. A resposta foi considerada completa se a contagem fosse 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, em 11 pacientes as contagens

plaquetárias retornaram a valores semelhantes aos registrados previamente ao tratamento, sendo tal fato sido considerado como falha do tratamento. Novamente, não houve diferença entre os grupos em relação à falha terapêutica, embora o pequeno número de pacientes limite essa conclusão.

Em ensaio clínico randomizado, publicado por Jacobs e colaboradores (37), 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 ambas, tendo como desfecho principal contagem de plaquetas acima de 50.000/mm3 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 (38), envolvendo 37 adultos com PTI. A resposta era avaliada no dia 4, sendo considerados respondedores os pacientes com plaquetas acima de 80.000/mm3 e 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 a longo prazo dos pacientes.

Os mesmos autores publicaram o maior ensaio clínico disponível em adultos, envolvendo 122 pacientes com PTI e contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm3, sem tratamento prévio(39). O estudo envolveu um desenho 2 x 2, em que os pacientes eram randomizados inicialmente entre receber imunoglobulina humana intravenosa (0,7 g/kg/dia nos dias 1 a 3) ou metilprednisolona (15 mg/kg/dia nos dias 1 a 3). Os pacientes eram então 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/mm3. O grupo tratado com imunoglobulina humana apresentou um número de dias com contagens de plaquetas acima de 50.000/mm3 significativamente maior do que o que recebeu metilprednisolona. A taxa de resposta após 3 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 1 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.

Diante da potencial recuperação mais rápida da plaquetopenia, a imunoglobulina humana intravenosa está indicada 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 (40), tendo como desfecho principal a necessidade de esplenectomia. O uso de imunoglobulina foi capaz de postergar a realização do procedimento em cerca de 3 meses, mas não reduziu o número absoluto de esplenectomias, não havendo, portanto, vantagem clínica significativa e não sendo recomendada neste protocolo.

8.2.2 ESPLENECTOMIA

Nos pacientes com falha aos corticosteroides e à imunoglobulina humana, esplenectomia é a opção terapêutica de escolha. O fundamento terapêutico reside no fato de o baço ser o principal responsável pela destruição plaquetária, além de conter cerca de 25% da massa linfoide envolvida na produção de anticorpos.

Esplenectomia é também a opção terapêutica a PTI aguda refratária e a PTI crônica com necessidade de uso crônico de corticosteroides.

Revisão sistemática avaliando a resposta terapêutica da esplenectomia na PTI crônica demonstrou taxas de sucesso a curto prazo (até 24 semanas) de 92% e, a longo prazo (5 anos), de 72% (41).

Os riscos da esplenectomia incluem aqueles do procedimento cirúrgico em si e o maior risco de infecções subsequentes. Os pacientes candidatos devem idealmente ser imunizados para Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae b e Neisseria meningitidis. Mielograma pré-operatório está indicado para afastar mielodisplasia. Contagens plaquetárias acima de 50.000/mm3 devem ser atingidas para realização da cirurgia, podendo ser utilizada imunoglobulina humana ou corticosteroides em doses elevadas para elevação das contagens.

8.2.3 DOENÇA REFRATÁRIA

Inexiste consenso em relação à definição e ao tratamento da PTI refratária. Um comitê internacional de especialistas (42) a definiu como:

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

necessidade de tratamentos medicamentosos frequentes para manter as contagens plaquetárias; e

falha à esplenectomia.

O benefício do tratamento medicamentoso da doença refratária não foi estabelecido por meio de estudos randomizados. Diante disso, a maior parte das recomendações deriva de estudos observacionais e opinião de especialistas.

Uma proporção dos pacientes considerados refratários responde aos tratamentos de primeira linha (corticosteroides e imunoglobulina). Porém o uso crônico de corticosteroides ou repetidas doses de imunoglobulina expõem o paciente a efeitos adversos desses medicamentos, com prejuízo em sua qualidade de vida (43).

A revisão sistemática publicada por Vesely e colaboradores (44) 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.

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%). 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 abaixo de 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.

Ciclofosfamida foi utilizada num total de 83 pacientes que preenchiam os critérios para inclusão na revisão sistemática. Esses pacientes eram provenientes de 5 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%). 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.

Danazol foi avaliado num total de 90 pacientes, provenientes de 11 estudos observacionais diferentes, que, analisados conjuntamente, demonstraram haver resposta clínica completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 1 (1%), 53 (59%) e 36 (41%). Quando avaliados os subgrupos de pacientes com contagens de plaquetas abaixo de 30.000/mm3 (n = 52) e abaixo 10.000/mm3 (n = 15), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 71% e 93%. Não houve pacientes com resposta completa nesses subgrupos.

Vincristina foi avaliada em 103 pacientes, provenientes 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%). Quando avaliados os subgrupos com contagens de plaquetas abaixo de 30.000/mm3 (n = 34) e abaixo de 10.000/mm3 (n = 8), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 50% e 63%. No subgrupo com contagens de plaquetas abaixo de 30.000/mm3, a taxa de resposta completa foi 9%.

Estudo observacional publicado por Schiavotto e colaboradores42 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. Os autores concluíram que, apesar de eficácia semelhante, os efeitos adversos limitam o uso da vincristina.

Estudo realizado por Maloisel e colaboradores43 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 aminitransferases/transaminases (n = 5) e hipertensão intracraniana (n = 2).

O uso de eltrombopag, um estimulador da trombopoetina, tem se mostrado eficaz na elevação da contagem de plaquetas e na redução de sangramentos em pacientes com PTI previamente tratados com pelo menos uma linha de tratamento, através do resultado de ensaios clínicos randomizados45-47 com período curto de acompanhamento clínico. Por outro lado o medicamento está associado com eventos adversos graves, como tromboembolia venosa, e sua segurança a longo prazo é desconhecida, por estas razões não se recomenda seu uso, até que estudos de longo prazo estejam disponíveis na literatura científica.

Diante do exposto, 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, com exceção de crianças e adolescentes pré-púberes, em vista do potencial de virilização desse medicamento e de segurança incerta nessa faixa etária. Vincristina é reservada aos casos de falha terapêutica ou refratariedade aos demais agentes (azatioprina, ciclofosfamida e danazol) ou a crianças e adolescentes pré-púberes com refratariedade ou falha a ciclofosfamida e azatioprina.

8.3 FÁRMACOS

Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg

Dexametasona: ampolas de 4 mg/ml e 10 mg/ml; comprimidos de 4 mg

Metilprednisolona: ampolas de 500 mg

Imunoglobulina humana intravenosa: ampolas com 0,5; 1,0; 2,5, 3; 5 e 6 g

Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg

Azatioprina: comprimidos de 50 mg

Danazol: cápsulas de 50, 100, 200 mg

Vincristina: frasco-ampola de 1 mg/ml

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

8.4.1 CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Prednisona: 1 mg/kg/dia, por via oral, com redução progressiva da dose após adequada resposta terapêutica.

Dexametasona: 20 mg/m2/dia (até 40 mg/dia), por via oral ou intravenosa, durante 4-8 dias.

Metilprednisolona: 30 mg/kg/dia, por via intravenosa, durante 3 dias.

Imunoglobulina humana intravenosa: 1 g/kg por dia, por via intravenosa, durante 1-2 dias (repetir no segundo dia se a plaquetometria estiver abaixo de 20.000/mm3).

Azatioprina: 2 mg/kg/dia, por via oral, diariamente.

Ciclofosfamida: 50-100 mg/m2, por via oral, diariamente.

Vincristina: 1,4 mg/m2 (até a dose máxima de 2 mg), por via intravenosa, 1 vez por semana, por 4 semanas consecutivas a cada 6 semanas.

8.4.2 ADULTOS

Prednisona: 1 mg/kg/dia, por via oral, com redução progressiva da dose após adequada resposta terapêutica.

Dexametasona: 40 mg/dia, por via oral ou intravenosa, durante 4-8 dias.

Metilprednisolona: 30 mg/kg/dia ou 1.000 mg/dia, por via intravenosa, durante 3 dias.

Imunoglobulina humana intravenosa: 1 g/kg por dia, por via intravenosa, durante 1-2 dias (repetir no segundo dia se a plaquetometria estiver abaixo de 20.000/mm3).

Azatioprina: 150 mg/dia, por via oral, diariamente.

Ciclofosfamida: 50-100 mg/m2 ou 150 mg, por via oral, diariamente.

Danazol: 400-800 mg/dia, por via oral, diariamente.

Vincristina: 1,4 mg/m2 (até a dose máxima de 2 mg), por via intravenosa, 1 vez por semana, por 4 semanas consecutivas a cada 6 semanas.

8.4.3 SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA

Ver o item 7.1.

8.5 TEMPO DE TRATAMENTO

Os principais determinantes do tempo de tratamento são a contagem de plaquetas e o esquema terapêutico utilizado.

Os corticosteroides devem ser utilizados pelo menor período possível, visando evitar o desenvolvimento de seus efeitos adversos. Deve ser considerada a suspensão se a contagem de plaquetas for acima de 30.000/mm3 e não ocorrerem novos sangramentos. Nessa situação, recomendam-se 14 a 21 dias de prednisona, 4 a 8 dias de dexametasona e 3 dias de metilprednisolona. Quando for necessário o uso mais prolongado de prednisona, a dose deve ser reduzida gradualmente até a suspensão definitiva.

No caso da imunoglobulina humana intravenosa, recomenda-se dose única. Repete-se a dose no segundo dia se as plaquetas mantiverem-se abaixo de 20.000/mm3.

Pacientes com PTI crônica e refratária deverão receber tratamento com cada medicamento por pelo menos 8 semanas para que a resposta terapêutica possa ser adequadamente avaliada, recomendando-se a manutenção do uso enquanto houver resposta terapêutica. Em pacientes com contagem de plaquetas acima de 30.000/mm3 por mais de 6 meses (dependendo do seu histórico e do número de linhas terapêuticas utilizadas), pode-se considerar a suspensão temporária do tratamento.

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Cessação dos sangramentos ativos

Prevenção da ocorrência de sangramentos clinicamente significativos

Aumento da contagem total de plaquetas

9 MONITORIZAÇÃO

Crianças e adolescentes com quadro agudo de PTI devem realizar hemograma completo diário enquanto houver sangramento ativo ou a critério médico se as contagens de plaquetas foram abaixo de 10.000/mm3. Reavaliação clínica é sugerida após 3 semanas do quadro inicial, com nova contagem de plaquetas. Recomenda-se ainda uma avaliação entre 3-6 meses com novo hemograma completo, a fim de identificar os eventuais casos que evoluirão para a forma crônica. Pacientes que desenvolverem a forma crônica deverão ser monitorizados do mesmo modo proposto para os adultos.

Os adultos devem inicialmente ser monitorizados com hemograma completo diário enquanto houver sangramento ativo ou a critério médico, se as contagens de plaquetas foram menos de 10.000/mm3. Deve ser repetido hemograma com plaquetas após 3 semanas e cerca de 3-6 meses do episódio inicial. Nos pacientes com contagens normais no acompanhamento, a solicitação de exames futuros ficará a critério do médico assistente, conforme a evolução clínica. Para os que evoluírem para a forma crônica, sugerem-se avaliação médica e hemograma com plaquetas a cada 3-4 meses nos

com quadro estável e contagens seguras (acima de 30.000/mm3) nos primeiros 2 anos de acompanhamento, podendo-se espaçar as avaliações após esse período nos pacientes com evolução favorável.

Os pacientes com a forma crônica refratária com indicação de tratamento por este PCDT deverão realizar hemograma com plaquetas 2 a 3 vezes por semana enquanto as plaquetas estiverem em contagens abaixo de 10.000/mm3. Quando as contagens estiverem entre 10.000 e 20.000/mm3, hemograma com plaquetas deve ser realizado semanalmente até que 3 contagens estáveis sejam obtidas, quando o exame pode ser espaçado para cada 2 ou 3 semanas a critério médico. Quando as contagens estiverem acima de 20.000/mm3, hemograma com plaquetas pode ser realizado inicialmente a cada 4 semanas, intervalo que pode ser ampliado para cada 6 a 8 semanas após 3 medidas estáveis.

Monitorização clinicolaboratorial adicional, independentemente do que foi referido para acompanhamento da doença, deve ser realizada nos pacientes em tratamento para PTI crônica e refratária, de acordo com o medicamento em uso, conforme descrito abaixo.

Pacientes em uso de azatioprina devem realizar dosagem de aminotransferases/ transaminases hepáticas (AST/TGO e ALT/TGP) a cada 8 semanas. Se houver elevação de transaminases entre 3-5 vezes o valor de referência, recomenda-se redução da dose pela metade. Se houver elevação superior a 5 vezes o valor de referência, o medicamento deve ser suspenso. Também deve ser dada atenção para a ocorrência de leucopenia e neutropenia. Em pacientes com contagens de leucócitos entre 3.000-4.000/mm3, sugere-se observação com hemogramas pelo menos a cada 2 semanas e, se houver persistência por 4 ou mais semanas, redução de 25% da dose. Se os leucócitos se situarem entre 2.000-3000/mm3 ou os neutrófilos entre 1.000-1.500/mm3, sugere-se redução de 50% da dose. Se as contagens de leucócitos forem abaixo de 2.000/mm3 ou as de neutrófilos forem abaixo de 1.000/mm3, sugere-se a interrupção do uso do medicamento. Nos casos de suspensão, pode ser tentado o reinício com redução da dose em 50% (se já não realizada previamente). Nos casos que necessitem de 2 ou mais suspensões por toxicidade, o medicamento deve ser interrompido de forma definitiva.

Pacientes em uso de ciclofosfamida devem realizar hemograma para avaliar a ocorrência de leucopenia a cada 2 semanas. Se a leucometria estiver abaixo de 2.500-3.500/mm3, deve ser realizada redução da dose em 25%. Na ocorrência de leucometria entre 2.000-2.500/mm3, deve ser realizada redução da dose em 50%. O medicamento deve ser suspenso temporariamente se a contagem de leucócitos estiver abaixo de 2.000/mm3, em vista do risco de infecções oportunistas. Nos casos de suspensão, pode ser tentado o reinício com redução de dose em 50% (se já não realizada previamente). Nos casos que necessitam de 2 ou mais suspensões por toxicidade, o medicamento deve ser interrompido de forma definitiva. Dosagem de creatinina deve ser realizada mensalmente.

Pacientes em uso de danazol deverão realizar provas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina) e perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicerídios) mensalmente, nos primeiros 3 meses e, após, a cada 6 meses, e ultrassonografia abdominal anualmente. Na ocorrência de elevações entre 3-5 vezes o valor da normalidade das transaminases (AST/TGO e ALT/TGP), a dose de danazol deve ser reduzida em 25%. Elevações superiores a 5 vezes o valor da normalidade requerem interrupção do medicamento e reinício com dose 50% menor. Pacientes que apresentarem alterações em dosagem de transaminases devem ter seus níveis avaliados pelo menos a cada 8 semanas até a estabilização. Alterações no perfil lipídico devem inicialmente ser manejadas com orientações dietéticas, ficando o tratamento medicamentoso reservado aos casos com alteração persistente ou a critério do médico assistente. O surgimento de lesão hepática suspeita de neoplasia à ultrassonografia abdominal deve acarretar suspensão imediata do uso de danazol.

Pacientes em uso de vincristina deverão realizar hemograma a cada 6 semanas para avaliar a contagem de leucócitos. Para pacientes com contagens entre 3.000-4.000/mm3, sugere-se observação com hemogramas pelo menos a cada 2 semanas e, se houver persistência por 4 ou mais semanas, redução da dose em 25%. Se a leucometria se situar entre 2.000-3.000/mm3 ou os neutrófilos encontrarem-se entre 1.000-1.500/mm3, sugere-se redução da dose em 50%. Nos casos em que a contagem de leucócitos for menor que 2.000/mm3 ou a de neutrófilos menor que 1.000/mm3, sugere-se a suspensão do uso do medicamento. Nos casos de suspensão, pode ser tentado o reinício com redução da dose em 50% (se já não realizada previamente). Se forem necessárias 2 ou mais suspensões por toxicidade, o medicamento deve ser interrompido de forma definitiva. Os pacientes deverão ainda ser monitorizados clinicamente, a cada 6 semanas, em relação à ocorrência de neuropatia periférica. Pacientes que apresentarem neuropatia periférica sensitiva ou motora deverão ser monitorizados a cada 3 semanas. Naqueles com alterações leves (sem qualquer repercussão na vida diária), a dose deverá ser reduzida em 25%; naqueles com grau moderado (repercussão leve nas atividades de vida diária), a dose deverá ser reduzida em 50%; pacientes com neuropatia grave, com limitação significativa nas atividades diárias, deverão ter o tratamento interrompido em definitivo.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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 dos medicamentos. Portadores de púrpura trombocitopênica idiopática devem ser atendidos em serviços de Hematologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kurtzberg J, Stockman JA, 3rd. Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. Adv Pediatr 1994;41:111-34.

2. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. Eur J Haematol 2009;83:83-9.

3. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. Br J Haematol 2006;133:364-74.

4. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr 2002;141:683-8.

5. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. Acta Paediatr 2005;94:178-84.

6. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 1995;98:436-42.

7. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2001;97:2549-54.

8. George JN. Clinical manifestations and diagnosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. In: Landaw SA, ed. 18.2 ed: UpToDate; 2010.

9. George JN. Treatment and prognosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. In: Landaw SA, ed.: UpToDate; 2010.

10. Marti-Carvajal AJ, Pena-Marti GE, Comunian-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD007722.

11. Tarantino MD, Buchanan GR. The pros and cons of drug therapy for immune thrombocytopenic purpura in children. Hematol Oncol Clin North Am 2004;18:1301-14, viii.

12. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. Pediatr Clin North Am 1996;43:757-72.

13. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. Blood 2008;112:4003-8.

14. Rosthoj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. J Pediatr 2003;143:302-7.

15. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. Lancet 1994;344:703-7.

16. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter JI, Elinder G, Rosthoj S. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? Arch Dis Child 2007;92:704-7.

17. Chen M, Zhang LL, Hu M, Gao J, Tong RS. Cost-effectiveness of treatment for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)--a systematic review. J Int Med Res 2008;36:572-8.

18. Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. Am J Pediatr Hematol Oncol 1984;6:355-61.

19. Sartorius JA. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. Am J Pediatr Hematol Oncol 1984;6:165-9.

20. Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G. Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. Blood 1988;71:1165-9.

21. Albayrak D, Islek I, Kalayci AG, Gurses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. J Pediatr 1994;125:1004-7.

22. Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. J Pediatr Hematol Oncol 2002;24:540-4.

23. Benesch M, Kerbl R, Lackner H, et al. Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomized single-center trial. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25:797-800.

24. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr 1993;123:989-95.

25. Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Turk J Pediatr 2003;45:295-300.

26. Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, et al. A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol 2000;72:376-83.

27. Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25:139-44.

28. Ozsoylu S, Sayli TR, Ozturk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Pediatr Hematol Oncol 1993;10:317-21.

29. Rosthoj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study Group. Acta Paediatr 1996;85:910-5.

30. Shahgholi E, Vosough P, Sotoudeh K, et al. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. Indian J Pediatr 2008;75:1231-5.

31. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. J Pediatr 2006;148:489-94.

32. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Pediatr 2005;147:521-7.

33. El Alfy MS, Mokhtar GM, El-Laboudy MA, Khalifa AS. Randomized trial of anti-D immunoglobulin versus low-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Haematol 2006;115:46-52.

34. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. Br J Haematol 2003;122:966-74.

35. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. N Engl J Med 2003;349:831-6.

36. Godeau B, Lesage S, Divine M, Wirquin V, Farcet JP, Bierling P. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. Blood 1993;82:1415-21.

37. Jacobs P, Wood L, Novitzky N. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial. Am J Med 1994;97:55-9.

38. Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. Br J Haematol 1999;107:716-9.

39. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. Lancet 2002;359:23-9.

40. George JN, Raskob GE, Vesely SK, et al. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. Am J Hematol 2003;74:161-9.

41. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. Am J Hematol 2009;84:743-8.

42. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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;113:2386-93.

43. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. Br J Haematol 2008;143:16-26.

44. 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;140:112-20.

45. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone NL, Arming M, Provan D, Jenkins JM. N Engl J Med 2007;357:2237-47

46. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone NL, Arming M. Lancet 2009;373:641-48

47. Cheng G, Saleh MN, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arming M, Stone NL, Bussel JB. Lancet 2010; publicado online em 24 de agosto de 2010.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, CICLOFOSFAMIDA, DANAZOL, IMUNOGLOBULINA HUMANA E VINCRISTINA.

Eu, _____(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, danazol, imunoglobulina humana e vincristina, indicados para o tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática.

Os termos médicos foram explicados e todas as 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:

- cessação dos sangramentos ativos;
- prevenção da ocorrência de sangramentos importantes;
- aumento da contagem total de plaquetas.

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

não se sabe ao certo os riscos do uso de ciclosporina e imunoglobulina humana na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

ciclofosfamida e vincristina não devem ser usadas durante a gestação pelo risco de má formação do feto;

- azatioprina apresenta risco para o feto durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior do que o risco e isso deve ser discutido com o médico;
- danazol está contraindicado para gestantes ou mulheres planejando engravidar;
- efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- efeitos adversos da ciclofosfamida: náuseas, vômitos, queda de cabelo, risco aumentado de infecções, anemia, toxicidade para medula óssea, infecções na bexiga, risco de sangramento (redução do número de plaquetas);
- efeitos adversos do danazol: distúrbios da menstruação, ganho de peso, calorões, inchaço, escurecimento da urina, cansaço, sono, espinhas, aumento da oleosidade do cabelo e da pele, náuseas, vômitos, alteração da voz;
- efeitos adversos da imunoglobulina humana: dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção (dor, coceira e vermelhidão); problemas renais (aumento de creatinina e ureia no sangue, seguido de oligúria e anúria, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica);
- efeitos adversos da vincristina: queda de cabelo, formigamentos, dificuldades de coordenação dos movimentos, prisão de ventre, dor abdominal, cólicas, vômitos, diarreia, dificuldade para urinar, perda de peso, febre, dor de cabeça, feridas na boca;
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei 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.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) azatioprina
( ) ciclofosfamida
( ) danazol
( ) imunoglobulina humana
( ) vincristina

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:_____		

OBSERVAÇÃO: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de 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 1: A administração intravenosa de metilprednisolona é contemplada pelo procedimento 0303020016 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

NOTA 2: A administração intravenosa de vincristina pode ser contemplada pelo procedimento 03.03.02.006-7 - TRATAMENTO DE DEFEITOS DA COAGULAÇÃO, PÚRPURA E OUTRAS AFECÇÕES HEMORRÁGICAS, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS, que é compatível com o código D69.3 - Púrpura Trombocitopênica Idiopática, da CID-10.