



Protocolo de Atenção à Saúde

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE

**Área(s): Coordenação de Hematologia/Gerência de Recursos Médicos
Hospitalares**

Portaria SES-DF Nº0000dedata , publicada no DODF Nº 0000 de data .

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

O presente protocolo é baseado no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (Medline/Pubmed, Embase e Cochrane, na data de 31 de julho de 2010) e dados atualizados de informações é a Medline/Pubmed, Cochrane, American Society of Hematology de 2011 e 2012 e Uptodate (Release: 20.8 - C20.20 - 2012) no site <http://www.uptodateonline.com>, priorizando sempre a melhor evidência disponível. Os artigos científicos seguem a referencia bibliográfica em anexo.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Púrpura Trombocitopênica Idiopática, Púrpura Trombocitopênica Imune.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram considerados 27 artigos relevantes no período de 1998 a 2015.

2- Introdução

Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também conhecida como púrpura trombocitopênica imunológica, 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 masculinoⁱ. 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 femininoⁱⁱ. Não há dados oficiais a respeito de sua incidência e prevalência na população brasileira.

Apesar da etiologia desconhecida, reconhecem-se auto-anticorpos, 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 reticulo-endotelial, onde são destruídas, levando a um menor tempo de vida médio plaquetário e, conseqüentemente, a menores contagens de plaquetas circulantesⁱⁱⁱ.

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 < 20.000/mm³, mas, sobretudo < 10.000/mm³. Sangramento intracraniano, complicação grave e potencialmente fatal, é raro em crianças, ocorrendo em cerca de 0,1% dos casos com plaquetas < 20.000/mm³.^{iv} A maioria das crianças acometidas (cerca de 70%) apresenta a forma aguda e autolimitada da doença, definida como a recuperação das contagens de plaquetas (> 150.000/mm³) em até 6 meses, mesmo na ausência de tratamento específico.^v 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 infreqüentes, 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 < 10.000/mm³. Os pacientes assintomáticos e com contagem plaquetária > 30.000/mm³ tendem a seguir um curso clínico favorável, sendo o tratamento restrito aos poucos casos que evoluem para trombocitopenia grave (contagens < 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.^{vi, vii} 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- Justificativa

Existe uma importante evolução dos tratamentos preconizados para PTI por isso os medicamentos cada vez mais oferecem uma maior eficácia com menor efeito adverso para os pacientes. A incorporação destes tratamentos oferece a oportunidade de tratamentos efetivos e com maior custo benefício para a SES-DF.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

D69.3 - Púrpura Trombocitopênica Imune ou Púrpura trombocitopênica idiopática

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

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^{viii}:

- presença de trombocitopenia (< 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

Tratamento	Custo estimado
Análogos de trombopoietina	R\$ 5.000,00 a R\$ 8.000,00 (por mês)
Rituximab quatro infusões (100 a 375mg/m ²)	R\$ 20.000,00 a 100.000,00
Esplenectomia	R\$ 40.000,00 (incluindo custo de complicações cirúrgicas e outros tratamentos)
Pseudoplaquetopenia (causada por hipercoagulabilidade com EDTA)	
GESTAÇÃO	
• Trombocitopenia da gestação	

<ul style="list-style-type: none"> • Pré-eclâmpsia
INFECÇÕES VIRAIS
<ul style="list-style-type: none"> • HIV
<ul style="list-style-type: none"> • Dengue
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatites virais
<ul style="list-style-type: none"> • Mononucleose
INFECÇÕES BATERIANAS
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Helicobacter pylori</i>^{ix}
INFECÇÕES POR PROTOZOÁRIOS
<ul style="list-style-type: none"> • Malária
<ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmose
HIPERESPLENISMO DEVIDO A HIPERTENSÃO PORTAL
<ul style="list-style-type: none"> • Cirrose alcoólica
<ul style="list-style-type: none"> • Esquistossomose
MIELODISPLASIA
PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA
COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA
MEDICAMENTOS (DIVERSOS)

** Tabela baseada na tabela I do PCDT de PTI do Ministério da Saúde (com alterações)*

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.

6- Critérios de Inclusão

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

- contagem de plaquetas < 20.000/mm³; ou
- contagem de plaquetas < 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 < 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 contra-indicação a esplenectomia.

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

- contagem de plaquetas <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 contra-indicação a esplenectomia.

7- Critérios de Exclusão

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

8- Conduta

8.1 Conduta Preventiva

Não se aplica.

8.2 Tratamento Não Farmacológico

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 linfóide 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%.^x

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 > 50.000/mm³ devem ser atingidas para realização da cirurgia, podendo ser utilizada imunoglobulina humana ou corticosteroides em doses elevadas para elevação das contagens.

A esplenectomia reduz consideravelmente o custo relacionado ao tratamento da púrpura trombocitopênica imune.^{xi} A esplenectomia ainda é o tratamento standard para os pacientes com falha ao tratamento de primeira linha com corticosteroide.^{xii}

Tratamento	Custo estimado
Análogos de trombopoietina	R\$ 5.000,00 a R\$ 8.000,00 (por mês)
Rituximab quatro infusões (100 a 375mg/m²)	R\$ 20.000,00 a 100.000,00
Esplenectomia	R\$ 40.000,00 (incluindo custo de complicações cirúrgicas e outros tratamentos)
Análogos de trombopoietina	R\$ 5.000,00 a R\$ 8.000,00 (por mês)
Rituximab quatro infusões (100 a 375mg/m²)	R\$ 20.000,00 a 100.000,00
Esplenectomia	R\$ 40.000,00 (incluindo custo de complicações cirúrgicas e outros tratamentos)

8.3 Tratamento Farmacológico

CASOS ESPECIAIS:

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:^{xiii}

- 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 < 50.000/mm³).

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 > 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^{xiv}. 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 > 50.000/mm³, tendo em vista o risco de sangramento aumentado relacionado ao procedimento na presença de contagens menores.

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^{xv}. 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 e de não apresentar sangramentos significativos mesmo com contagens de plaquetas < 10.000/mm³, com o evento mais temido, a hemorragia cerebral, ocorrendo muito raramente (0,1%-0,5% dos casos).^{xvi, xvii, xviii} Por outro lado, o tratamento medicamentoso eleva a contagem de plaquetas mais rapidamente, com potencial redução do período sob risco de sangramentos mais importante.^{xix} Contudo, o tratamento medicamentoso não reduz o risco de evolução para a forma crônica da doença.^{xx}

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^{xxi}, 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^{xxii}, 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^{xxiii} 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^{xxiv} 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^{xix, xxv, xxvi, xxvii, xxviii, xxix, xxx, xxxi, xxxii, xxxiii, xxxiv, xxxv}. Os principais deles, publicados até 2004, foram incluídos na revisão sistemática e metanálise realizada por Beck e colaboradores^{xxxvi}. 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 > 20.000/mm³ após 48 horas do início do tratamento. Os desfechos secundários foram desenvolvimento de PTI crônica (definida como contagem de plaquetas < 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 mg/kg, repetida semanalmente conforme a necessidade) com imunoglobulina convencional (250 mg/kg por 2 dias) em crianças com PTI crônica, contagem de plaquetas < 30.000/mm³ e episódios recorrentes de sangramento, foi motivo de estudo publicado por El Alfy e colaboradores^{xxxvii}. Após 7 dias, não houve diferença entre os grupos em relação à presença de contagem de plaquetas > 50.000/mm³ (66,6% e 75%, respectivamente). Estudo semelhante, publicado por Tarantino e colaboradores^{xxxv}, comparou o uso de imunoglobulina anti-D (doses de 50 mg/kg e 75 mg/kg) com o de imunoglobulina convencional (0,8 g/kg) em crianças com PTI aguda sem tratamento prévio e com plaquetas < 20.000/mm³. O desfecho principal, contagem de plaquetas > 20.000/mm³ após 24 horas de tratamento, foi semelhante com imunoglobulina convencional (77%) e imunoglobulina anti-D na dose de 75 mg/kg (72%), que foram superiores à anti-D na dose de 50 mg/kg (50%; p = 0,03). Um terceiro estudo comparando o uso de imunoglobulina anti-D (75 mg/kg) com imunoglobulina convencional (1 g/kg por 2 dias) em crianças com PTI aguda e contagem de plaquetas < 20.000/mm³, sem tratamento prévio, foi publicado por Shahgholi e colaboradores^{xxxiv}. 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 (salvo o uso do Eltrombopag, Revolade – ainda não autorizado o uso em crianças). 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 crônicaⁱ. 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 > 50.000/mm³ para realização do procedimento, estando frequentemente indicado uso de imunoglobulina humana ou corticosteroides para elevação da contagem plaquetária no pré-operatório.

ADULTOS

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 na 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 geral.^{vii} A maioria dos pacientes (cerca de 85% da amostra estudada) apresentou evolução bastante favorável, com hospitalizações infrequentes.

Os pacientes com plaquetopenia leve a moderada ($> 30.000-50.000/mm^3$) e assintomática tendem a ter um curso benigno da doença, sem necessidade de tratamento^{vii, xxxviii}. 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 ($< 20.000/mm^3$) 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^{xxxix} em adultos com primeiro episódio de PTI e contagens plaquetárias $< 20.000/mm^3$, mostrando respostas favoráveis em mais de 85% dos casos.

Os corticosteroides estão indicados no tratamento inicial de adultos com plaquetopenia grave ($< 20.000/mm^3$) 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,^{xi} 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 $> 150.000/\text{mm}^3$ e parcial se $> 50.000/\text{mm}^3$. 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^{xii}, 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 $> 50.000/\text{mm}^3$ 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,^{xiii} envolvendo 37 adultos com PTI. A resposta era avaliada no dia 4, sendo considerados respondedores os pacientes com plaquetas $> 80.000/\text{mm}^3$ 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 $< 20.000/\text{mm}^3$, sem tratamento prévio.^{xiiii} 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 $> 50.000/\text{mm}^3$. O grupo tratado com imunoglobulina humana apresentou um número de dias com contagens de plaquetas $> 50.000/\text{mm}^3$ 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 1mg/kg/dia por 14 dias) no tratamento inicial de adultos com PTI, em estudo conduzido por George e colaboradores^{xiv}, 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.

DOENÇA REFRATÁRIA

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

- presença de plaquetopenia persistente e grave ($< 50.000/mm^3$);
- 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.^{xvi}

A revisão sistemática publicada por Vesely e colaboradores^{xvii} 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 $< 50.000/mm^3$. 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, dapsona, vincristina, rituximab e eltrombopag.

Azatioprina

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 < 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.

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida foi utilizada num total de 83 pacientes que preenchem 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 < 30.000/mm³ (n = 28), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 29% e 39%. Já no subgrupo com contagem de plaquetas < 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

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 < 30.000/mm³ (n = 52) e < 10.000/mm³ (n = 15), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 71% e 93%. Não houve pacientes com resposta completa nesses subgrupos.

Vincristina

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 < 30.000/mm³ (n = 34) e <10.000/mm³ (n = 8), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 50% e 63%. No subgrupo com contagens de plaquetas < 30.000/mm³, a taxa de resposta completa foi 9%.

Estudo observacional publicado por Schiavotto e colaboradores^{xlv} 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 colaboradores^{xlvi} 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).

Dapsona

A Dapsona medicamento de baixo custo, e que faz parte da RENAME (relação nacional dos medicamentos essenciais) no Brasil utilizada no programa de tratamento de hanseníase, toxoplasmose e dermatite herpetiforme. O medicamento se mostrou eficaz em cerca da metade dos pacientes com refratariedade ao corticoide e/ou a esplenectomia^{xlviii, xlix, l, li} (taxa de resposta entre 44 a 62%) e recentemente em caso de falha de resposta ao Rituximab (taxa de resposta de 55%, com 20% de remissão completa).^{xlii} O medicamento tem como grande vantagem não ser imunossupressor e ter baixa incidência de efeitos

colaterais rapidamente reversíveis com a suspensão do medicamento e além disso tem baixíssimo custo, sendo proposto como tratamento de segunda linha em caso de falha ao corticoide, pelos pesquisadores brasileiros da Universidade de Campinas.^{lii}

Seu uso deve ser feito com cautela, por apesar de já ter registro da ANVISA ser padronizado e cadastrado não é destinado ao tratamento de púrpura trombocitopenica idiopática, portanto o uso em PTI é “off label” , sendo necessário aprovação de protocolo específico, e TCLE (termo de conhecimento esclarecido para o paciente) explicando os eventuais efeitos tóxicos de anemia em pacientes sobretudo em pacientes com deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase e raramente hemólise e meta-hemoglobinemia. O medicamento é atualmente contingenciado pelo Ministério da Saúde sobretudo para hanseníase é preciso programação específica para dispensação para púrpura trombocitopênica idiopática.

Eltrombopag (agonista do receptor de trombopoietina)

Os agonistas do receptor da trombopoietina são os únicos medicamentos estudados e validados através de estudos randomizados e controlados.^{liii, liv} Recentemente o medicamento Eltrombopag (Revolade™) recebeu aprovação da ANVISA para utilização em pacientes com púrpura trombocitopenica refratária, por isso o seu uso já esta liberado no Brasil.

O uso de eltrombopag e romiplostin estimuladores 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 randomizados^{lv, lvi, lvii} com períodos mais longos de acompanhamento clínico.^{lviii}

A taxa de reposta ao medicamento esta entre 80%, com a resposta sustentada enquanto o medicamento é mantido. Em alguns pacientes o medicamento poderia ser suspenso sem recidiva da plaquetopenia,^{lix} possivelmente devido a aumento das células T regulatórias.^{lx} mas ainda é imponderável quem e quando se pode suspender o medicamento na maior parte do pacientes, por isso a droga é paliativa para a doença e de utilização continua.

A dose do Eltrombopag deve ser individualizada, devendo ser aumentada até 75mg/dia ou até reduzida para 25mg/dia dependendo da resposta e eventual toxicidade, paciente de raça amarela (asiáticos e índios) apresentam uma maior biodisponibilidade do medicamento por isso a dose inicial de 25mg, nos demais pacientes a dose preconizada é de 50mg. Este deve ser administrado com jejum de pelo menos 4 horas de alimentos ricos em cálcio (prejuízo da absorção intestinal), preferencialmente 23:30 ou 24:00h.

Por outro lado o medicamento está associado com eventos adversos, como tromboembolia venosa e arterial (sobretudo em pacientes que atingem níveis plaquetários superiores a 50.000/mm³), hepatotoxicidade e eventual aumento da trama de reticulina na medula óssea.^{lxi, lxi} A segurança deste medicamento em médio e curto prazo é incontestável, mas os efeitos adversos a longo prazo ainda são desconhecidos, há aproximadamente 7 anos na utilização dos medicamentos em estudos clínicos e 3 anos de experiência na prática clínica. Existem ainda preocupações a respeito da segurança de contínuo estímulo da megacariocitopoiese e eventual risco de fibrose medular.

Rituximab

Hematologistas têm experiência na utilização do medicamento em pacientes portadores de Linfoma. Estudocum a utilização semanal do Rituximab durante 4 semanas na dose de 375mg/m² comprovou a eficácia do medicamento para o tratamento de púrpura trombocitopênica imune com uma taxa de remissão completa de 40%.^{lxiii} No período de 2 anos se postergou a esplenectomia em 40% dos pacientes com a utilização do Rituximab.^{lxiv}

Nos pacientes com remissão completa a resposta perdurou por 1 ano, enquanto que nos pacientes com remissão parcial somente 6 meses.^{lxv} A taxa de resposta completa após 4 aplicações de Rituximab atinge 20% em 2-5 anos.^{lxvi} A combinação do uso de Rituximab com alta dose de dexametasona parece ser mais eficaz em produzir remissões mais duráveis.^{lxvii, lxviii}

A toxicidade relacionada a infusão é mais comum em crianças (10 a 15%) existe a preocupação relacionada a hepatite B fulminante, e a leucoencefalopatia multifocal quando o medicamento é utilizado para tratamento de doenças auto imunes.^{lxix}

O segmento dos pacientes com Rituximab ainda é muito curto 3 a 5 anos, contra 5 a 20 anos da esplenectomia.

A dose ideal de tratamento com o medicamento não esta definida e é totalmente empírica, sendo doses menores igualmente eficazes (p.e. 100mg), entretanto com resposta mais lenta.^{lxx, lxxi}

O medicamento é relativamente bem tolerado – em comparação com os medicamentos imunossupressores - e com a utilização das pré-medicações a maior parte dos efeitos colaterais são relativamente raros, contudo quando comparada aeficácia de 4 infusões de Rituximab com a esplenectomia a longo prazo o seu efeito é desalentador.^{lxxii} Além disso devido ao seu alto custo a utilização indiscriminada do medicamento é nefasta. A inexistência da conclusão de resultados de grandes estudos randomizados ainda torna a utilização do medicamento “off-label”, pois o medicamento não foi aprovado para utilização em púrpura trombocitopênica imune por diversas agências reguladoras FDA, EMEA e nem ANVISA. Por isso a sua utilização é somente adequada no contexto experimental de um

estudo clínico. “São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS: o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA”.^{lxxii} Portanto a utilização ou financiamento do Rituximab medicamento de altíssimo custo para assistência de pacientes púrpura trombocitopênica imune (idiopática) atualmente é uma inconformidade na SES-DF pois o medicamento atualmente adquirido pela SES-DF é adquirido com recurso do Ministério da Saúde especificamente para tratamento de Linfoma maligno não Hodgkin Difuso de Grandes Células B.

Micofenolato mofetil

O imunossupressor Micofenolato Mofetil é utilizado como medicamento imunossupressor para paciente submetidos a transplante com rejeição. Existem estudos do uso do medicamento em pacientes portadores de purpura trombocitopênica imune.^{lxxiv, lxxv} mas o medicamento é de alto custo - uso contínuo -adquirido pelo Ministério da Saúde de uso restrito e de dispensação regulada. Por isso de forma semelhante a administração do medicamento para não é adequado para púrpura trombocitopenica imune.

TRATAMENTO DE DOENÇA REFRATÁRIA

Diante do exposto, recomenda-se que pacientes com PTI refratária sejam inicialmente tratados de forma sequencial com azatioprina, ciclofosfamida, dapsona ou eltrombopag.

Como os medicamentos ainda não forma estudados de forma pareada e prospectiva é difícil a comprovação de superioridade entre as drogas. A decisão médica de qual droga do arsenal terapêutico será utilizada levará em conta característica pessoais do paciente, do perfil de toxicidade das drogas, resposta aos medicamentos utilizados, experiência pessoal no manejo com o medicamento e menor custo.

A todo momento em caso de falha aos diversos medicamentos utilizados deve ser feita novamente análise crítica do diagnóstico de púrpura trombocitopênica imune com exclusão de outros diagnósticos (p.e. síndrome mielodisplastica, imunodeficiência comum variada, hepatite B, infecção por H. Pylorii, neoplasias hematológicas, etc).

Em caso de ocorrência de falha terapêutica, os pacientes que vinham utilizando azatioprina poderão ser tratados com ciclofosfamida e aqueles em uso de ciclofosfamida, com azatioprina, salvo se houver contraindicação. O Eltrombopag e a dapsona são alternativas terapêutica para ambas as drogas, com a vantagem de não serem agentes imunossupressores. No caso de falha de ambos aos demais 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, danazol e eltrombopag) ou a crianças e adolescentes pré-púberes com refratariedade ou falha a ciclofosfamida e azatioprina.

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

Segue a tabela de tratamento para pacientes adultos e crianças de primeira linha. As altas dose de Dexametasona emergem como forma de administração de corticoterapia mais adequada, pela comodidade posológica (sem necessidade de desmame), uso intermitente e tendo em vista que a dexametasona talvez seja mais eficaz que a prednisona de acordo com pequeno estudo prospectivo randomizado.^{lxxvi}

Tendo em vista a alta prevalência de infestações por vermes em nosso meio é importante lembrar de antes de iniciar tratamento com corticosteroídes fazer profilaxia de strongiloidíase disseminada com anti-helmínticos. (Albendazol, Ivermectina, Cambendazol) assim como protetores gástricos.

O tratamento de **2ª linha para todos os pacientes adultos** (não inclui gestantes, crianças e adolescentes) **é a esplenectomia**. Existem, entretanto as seguintes contra-indicações para a esplenectomia:

- Idade > 60 anos (maior risco cirúrgico e menor resposta à esplenectomia).
- Comorbidades proibitivas para o procedimento cirúrgico (em qualquer idade), plaquetas em níveis superiores a 30.000/mm³ são consideradas adequadas para o procedimento, com reserva de concentrado de plaquetas para o procedimento.
- Não realização da imunização. (Pneumocócica, Haemophilus e Influenzae)
- Residência do paciente ou exposição (viagens imprescindíveis) a zonas endêmicas de malária.^{lxxvii}
- Ausência de incremento dos níveis de plaquetas a valores superiores 30.000/mm³ no pré-operatório imediato. (mesmo com reserva de plaquetas para o procedimento)
- Recusa do paciente a realização da esplenectomia (confirmada com assinatura de Termo de Esclarecimento em anexo, assinada pelo paciente e médico responsável)

Pacientes com contra-indicações para a esplenectomia podem ser submetidos ao tratamento de 2ª linha. Crianças, adolescentes e gestantes a critério do médico assistente podem ser encaminhados para tratamento de 2ª linha sem esplenectomia a qualquer tempo, entretanto é importante ressaltar medicamentos são drogas de classe C para crianças e gestantes e por isso não estão recomendados (Eltrombopag, Ciclofosfamida, Danazol e Azatioprina)

8.3.1 FÁRMACO(S)

Dexametasona comp.4mg, ampolas 4mg/ml ou 10 mg/ml

Prednisona comp. 5 ou 20 mg

Metil-prednisolona ampolas 500 mg

Imunoglobulina

Dapsona comp.50 e 100 mg

Eltrombopag comp.25 e 50 mg

Azatioprina (comp. 50mg)

Ciclofosfamida comp.50 mg

Danazol comp.100 e 200 mg

Vincristina frasco 1mg

8.3.2 Esquema de Administração

Tratamento	Dose	Duração	Contraindicação	Fornecimento
Dexametasona (comp. 4mg, ampolas 4mg/ml ou 10mg/ml)	40mg/dia (por 4 dias, 4 ciclos. 14/14 ou 28/28 dias)	4 dias, a cada 28 dias, no máximo por 6 meses	HAS Diabetes\ Infecção	Simples (REME, RENAME)
Prednisona (comp. 5 ou 20 mg)	1mg/Kg/dia	Máximo 6 meses (mesmo com desmame)	HAS Diabetes\ Infecção	Simples (REME, RENAME)
Metil-prednisolona (amp. 500mg) URGENCIA	30mg/Kg/dia (cças.) 1g/Kg/dia (adultos)	3 dias (aplicação única)	HAS Diabetes\ Infecção	Simples (REME, RENAME)
Imunoglobulina URGENCIA	1g/Kg/dia	1 a 2 dias		Hospitalar (REME, RENAME) ou GEMEX.

Tratamento	Dose	Duração	Contraindicação	Fornecimento
Dapsona (comp. 50 e 100mg)	100mg/dia a 50mg/dia	Enquanto houver resposta e tolerância	Deficiência de G-6-PD	Simplex (REME, RENAME)
Eltrombopag (comp. 25 e 50mg)	25 a 75 mg/dia	Uso contínuo enquanto houver resposta e tolerância	Trombose e Hepatopatia Gravidez < de 18 anos	SES-DF (Requisitos PCDT-SES-DF), Farmácia de alto custo
Azatioprina (comp. 50mg)	2mg/Kg/dia	Uso contínuo enquanto houver resposta e tolerância	Gravidez	GEMEX (Requisitos PCDT-MS)
Ciclofosfamida (comp. 50mg)	50 a 100mg/m ²	Uso contínuo enquanto houver resposta e tolerância	Gravidez	GEMEX (Requisitos PCDT-MS)
Danazol (comp. 100 e 200mg)	400 a 800mg/dia	Uso contínuo enquanto houver resposta e tolerância	Gravidez	GEMEX (Requisitos PCDT-MS)
Vincristina (frasco 1mg)	1.4mg/m ² 1x por semana a cada 4 semanas (ciclos a cada 6 semanas)	Uso contínuo enquanto houver resposta e tolerância	Gravidez	GEMEX (Requisitos PCDT-MS)

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

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 $> 30.000/mm^3$ e não ocorrerem novos sangramentos. Nessa situação, recomendam-se 14 a 21 dias de prednisona, 4 dias de dexametasona podendo ser repetida habitualmente 4 ciclos (alguns advogam até 6 ciclos de altas doses 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 $< 20.000/mm^3$.

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, salvo no caso de Eltrombopag, recomendando-se a manutenção do uso enquanto houver resposta terapêutica.

Na situação específica de Eltrombopag a dose inicial será de 50mg por dia, salvo em pacientes asiáticos em que a dose inicial será de 25mg. A maior parte dos pacientes – desde que em jejum de 4 horas de alimentos ricos em cálcio - tem resposta terapêutica em 2 semanas, na ausência de resposta a dose será aumentada para 75mg por dia (dose máxima). Após quinze dias de uso de 75mg por dia em caso de ausência de resposta a dose máxima o paciente será considerado refratário ao uso de Eltrombopag e o paciente será considerado refratário ao tratamento para o medicamento que será interrompido. Em caso de resposta terapêutica ao Eltrombopag o medicamento será utilizado indefinidamente, com ajuste do medicamento para a menor dosagem efetiva para manter o nível de plaquetas entre 30.000 e 100.000/mm³.

Em pacientes com contagens de plaquetas $> 30.000/mm^3$ por mais de 6 meses (dependendo do seu histórico e do número de linhas terapêuticas utilizadas), pode-se considerar a suspensão temporária do tratamento.

9- Benefícios Esperados

- Cessação dos sangramentos ativos
- Prevenção da ocorrência de sangramentos clinicamente significativos
- Aumento da contagem total de plaquetas.

10- 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 $< 10.000/mm^3$. Reavaliação clínica é sugerida após 2 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.

- A. Os adultos devem inicialmente ser monitorizados com hemograma completo diário enquanto houver sangramento ativo ou a critério médico, se as contagens de plaquetas foram $< 10.000/\text{mm}^3$. Deve ser repetido hemograma com plaquetas após 2 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 ($> 30.000/\text{mm}^3$) nos primeiros 2 anos de acompanhamento, podendo-se espaçar as avaliações após esse período nos pacientes com evolução favorável.
- B. 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 $< 10.000/\text{mm}^3$. Quando as contagens estiverem entre 10.000 e $20.000/\text{mm}^3$, 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 $> 20.000/\text{mm}^3$, 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.
- C. 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.
- D. 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 - $4.000/\text{mm}^3$, 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 - $3000/\text{mm}^3$ ou os neutrófilos entre 1.000 - $1.500/\text{mm}^3$, sugere-se redução de 50% da dose. Se as contagens de leucócitos forem $< 2.000/\text{mm}^3$ ou as de neutrófilos forem $< 1.000/\text{mm}^3$, 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.

- E. Pacientes em uso de ciclofosfamida devem realizar hemograma para avaliar a ocorrência de leucopenia a cada 2 semanas. Se a leucometria estiver $< 2.500-3.500/\text{mm}^3$, deve ser realizada redução da dose em 25%. Na ocorrência de leucometria entre $2.000-2.500/\text{mm}^3$, deve ser realizada redução da dose em 50%. O medicamento deve ser suspenso temporariamente se a contagem de leucócitos estiver $< 2.000/\text{mm}^3$, 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.
- F. 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.
- G. Pacientes em uso de vincristina deverão realizar hemograma a cada 6 semanas para avaliar a contagem de leucócitos. Para pacientes com contagens entre $3.000-4.000/\text{mm}^3$, 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 $2.000-3.000/\text{mm}^3$ ou os neutrófilos encontrarem-se entre $1.000-1.500/\text{mm}^3$, sugere-se redução da dose em 50%. Nos casos em que a contagem de leucócitos for $< 2.000/\text{mm}^3$ ou a de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$, 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.

- H. Após início do tratamento com eltrombopag, a dose deverá ser ajustada conforme necessário para se atingir e manter uma contagem de plaquetas estável $\geq 50.000/\mu\text{l}$, para reduzir o risco de hemorragia. Não deve exceder-se a dose de 75 mg por dia.

Durante o tratamento com eltrombopag deverão monitorizar-se regularmente Hemograma Completo, transaminases (AST/TGO e ALT/TGP), Gama Glutamil transferase (GGT) e Fosfatase Alcalina (FAL) e alterar-se a posologia com base na contagem de plaquetas. Durante o tratamento com eltrombopag inicialmente deverá avaliar-se semanalmente o hemograma completo incluindo contagem de plaquetas e esfregaço de sangue periférico, até se atingir uma contagem de plaquetas estável ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ durante pelo menos 4 semanas). Daí em diante deve ser realizado mensalmente o hemograma, incluindo contagem de plaquetas e esfregaço de sangue periférico. Em uso de Eltrombopag o ajuste da dose do medicamento deve ser feito conforme orientação a seguir:

Contagem de plaquetas	Ajuste de dose
$< 50.000/\text{mm}^3$ após pelo menos 2 semanas de tratamento	Aumentar a dose diária em 25 mg até um máximo de 75 mg/dia.
$\geq 50.000/\text{mm}^3$ a $\leq 150.000/\text{mm}^3$	Utilizar a menor dose de eltrombopag para a manutenção da contagem de plaquetas que evite ou reduza o risco de hemorragia.
$> 150.000/\text{mm}^3$ a $\leq 250.000/\text{mm}^3$	Diminuir a dose diária em 25 mg. Aguardar 2 semanas para avaliar o efeito e eventual necessidade de ajuste de dose subsequente.
$> 250.000/\text{mm}^3$	Parar o tratamento com eltrombopag; aumentar a frequência de monitorização das plaquetas para duas vezes por semana. Assim que a contagem de plaquetas seja $\leq 100.000/\mu\text{l}$, reiniciar o tratamento com uma dose diária reduzida em 25 mg.

I.O regime posológico a utilizar dever ser o da menor dose eficaz na manutenção da contagem de plaquetas, conforme clinicamente indicado.

J. Informar os critérios de avaliação da eficácia do tratamento e citar forma de monitorização dos resultados do tratamento, tais como exames a serem solicitados, inclusive para monitorização de toxicidade. Citar também efeitos adversos significativos que possam orientar uma mudança de dosagem ou opção terapêutica.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Em pacientes com remissão da púrpura trombocitopênica devem fazer um retorno de consulta com Médico Hematologista pelo menos a cada 3 meses no primeiro ano, posteriormente anualmente com médico Clínico Geral ou Hematologista para controle de Hemograma. A qualquer momento em caso de sangramentos ou recidiva dos sintomas o paciente pode retornar para consulta não programada

12- 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.

13- 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.

14- Referências Bibliográficas

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

ⁱⁱAbrahamson 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.

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

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

- ^v 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.
- ^{vi} 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.
- ^{vii} Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-54.
- ^{viii} George JN. Clinical manifestations and diagnosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. In: Landaw SA, ed. 18.2 ed: UpToDate; 2010.
- ^{ix} Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG, Crowther MA. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica*. 2009;94(6):850.
- ^x 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.
- ^{xi} Khellaf M, Le Moine JG, Poitral P, et al. Costs of managing severe immune thrombocytopenia in adults: a retrospective analysis. *Ann Hematol* 2011;90(4):441-6.
- ^{xii} Zaja F, Marin L, Chiozzotto M, Puglisi S, Volpetti S, Fanin R. Dapsone salvage therapy for adult patients with immune thrombocytopenia relapsed or refractory to steroid and rituximab. *Am J Hematol*. 2012 Mar;87(3):321-3. doi: 10.1002/ajh.22266. Epub 2011 Dec 21.
- ^{xiii} George JN. Treatment and prognosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. In: Landaw SA, ed.: UpToDate; 2010.
- ^{xiv} Marti-Carvajal AJ, Pena-Marti GE, Comunian-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007722.
- ^{xv} 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.
- ^{xvi} Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:757-72.
- ^{xvii} Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:4003-8.
- ^{xviii} 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.
- ^{xix} 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.
- ^{xx} 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.
- ^{xxi} 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.
- ^{xxii} 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.
- ^{xxiii} 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.

- ^{xxiv} 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.
- ^{xxv} 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.
- ^{xxvi} 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.
- ^{xxvii} 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.
- ^{xxviii} 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.
- ^{xxix} 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.
- ^{xxx} 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.
- ^{xxxi} 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.
- ^{xxxii} 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.
- ^{xxxiii} 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.
- ^{xxxiv} 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.
- ^{xxxv} 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.
- ^{xxxvi} 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.
- ^{xxxvii} 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.
- ^{xxxviii} 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.
- ^{xxxix} 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.

-
- ^{xl}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.
- ^{xli}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.
- ^{xlii}Godeau B, Caulier MT, Decuyper 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.
- ^{xliii}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.
- ^{xliv}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.
- ^{xliv}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.
- ^{xlvi}Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol* 2008;143:16-26.
- ^{xlvii}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.
- ^{xlviii}Durand JM, Lefe`vre P, Hovette P, et al. Dapsone for idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura in elderly patients. *Br J Haematol* 1991;78:459-460.
- ^{xlix}Hernandez F, Linares M, Colomina P, et al. Dapsone for refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1995;90:473-475.
- ^lGodeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: A report of 66 cases. *Br J Haematol* 1997; 97:336-339.
- ^{li}Damodar S, Viswabandya A, George B, et al. Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults—A report on 90 patients. *Eur J Haematol* 2005;75:328-331.
- ^{lii}Vancine-Califani SM, De Paula EV, Ozelo MC, et al. Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2008;19:489-495.
- ^{liii}Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura. (ITP). *Blood* 2005;106(7):2244-2251.
- ^{liv}Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9610):395-403.
- ^{lv}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
- ^{lvi}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
- ^{lvii}Cheng G, Saleh MN, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arming M, Stone NL, Bussel JB. *Lancet*. 2011 Jan 29;377(9763):393-402
- ^{lviii}Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113(10):2161-2171.

-
- ^{lix} Newland A, Cervinek L, Eggermann J, Lefrere F, Kreuzbauer G. Sustained hemostatic platelet counts in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of romiplostim: four European case studies [abstract]. *Haematologica* 2010;96:98. Abstract 0237.
- ^{lx} Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood* 2010;116(22):4639-4645.
- ^{lxi} Boiocchi L, Orazi A, Ghanima W, Arabadjief M, Bussel JB, Geyer JT. Thrombopoietin receptor agonist therapy in primary immune thrombocytopenia is associated with bone marrow hypercellularity and mild reticulin fibrosis but not other stromal abnormalities. *Mod Pathol* 2012;25(1):65-74.
- ^{lxii} Cuker A. Toxicities of the thrombopoietic growth factors. *Semin Hematol* 2010;47(3):289-298.
- ^{lxiii} Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146(1):25-33.
- ^{lxiv} Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008;112(4):999-1004.
- ^{lxv} Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004;125(2):232-239.
- ^{lxvi} Medeot M, Zaja F, Vianelli N, et al. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results. *Eur J Haematol* 2008;81(3):165-169.
- ^{lxvii} Ghanima W, Elstrom R, Bussel JB. The combination of three dexamethasone cycles and rituximab yields high response rate in previously treated immune thrombocytopenia (ITP) [abstract]. *Haematologica* 2011;96:95. Abstract 231
- ^{lxviii} Mahler M, Hasan A, Bussel JB. Rituximab maintenance treatment in immune mediated thrombocytopenia (ITP) including Evans syndrome [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010;116. Abstract 2523
- ^{lxix} Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008;141(2):149-169.
- ^{lxx} Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2010;85:329-334.
- ^{lxxi} Provan D, Butler T, Evangelista ML, Amadori S, Newland AC, Stasi R. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica* 2007;92(12):1695-1698.
- ^{lxxii} Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Douglas B. Cines, James B. Bussel How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment *Blood* August 2, 2012 vol. 120 no. 5 960-969
- ^{lxxiii} LEI N° 12.401, DE 28 DE ABRIL DE 2011.
- ^{lxxiv} Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol* 2002;117:712-715.
- ^{lxxv} Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2006;81:19-25

^{lxxvi} Praituan W, Rojnuckarin P Faster platelet recovery by high-dose dexamethasone compared with standard-dose prednisolone in adult immune thrombocytopenia: a prospective randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2009;7(6):1036.

^{lxxvii} Bach O, Baier M, Pullwitt A, Fosiko N, Chagaluka G, Kalima M, Pfister W, Straube E, Molyneux M. Falciparum malaria after splenectomy: a prospective controlled study of 33 previously splenectomized Malawian adults. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005 Nov;99(11):861-7