

Protocolo Clínico e Diretrizes  
Terapêuticas de Púrpura  
Trombocitopênica Idiopática

Março/2019



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019

Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.



O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## **APRESENTAÇÃO**

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Púrpura Trombocitopênica Idiopática tem como objeto nortear a assistência às pessoas com PTI no âmbito do SUS.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 75ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## **DELIBERAÇÃO INICIAL**

Os membros da CONITEC presentes na 75ª reunião do plenário, realizada nos dias 13 e 14 de março de 2018, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.



## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

### 1 INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também conhecida como púrpura trombocitopênica imunológica, autoimune ou isoimune, foi renomeada recentemente, pelo Grupo de Trabalho Internacional, para trombocitopenia imune pelo reconhecimento da patogênese imunológica e pelo fato de muitos pacientes não apresentarem púrpura ou manifestações de sangramento na sua vigência. É uma doença geralmente benigna e de causa desconhecida, que se caracteriza por trombocitopenia (baixas contagens de plaquetas). Pode ser classificada, de acordo com a faixa etária acometida, como infantil ou adulta e, quanto ao tempo de evolução da doença (1).

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

Esta doença pode ainda ser classificada como PTI grave, quando se apresenta com sangramento suficiente para indicar tratamento imediato ou na ocorrência de nova hemorragia que necessite terapia adicional com outro agente que aumente as plaquetas ou com aumento da dose (2).

#### Quadro 1: Classificação da PTI (2).

Fases da doença	
PTI recentemente diagnosticada	Diagnóstico até 3 meses
PTI persistente	Diagnóstico de 3 a 12 meses
PTI crônica	Diagnóstico há mais de 12 meses
PTI grave	Presença de sangramento suficiente para indicar tratamento imediato ou na ocorrência de nova hemorragia que necessite terapia adicional com outro agente

1. **Fonte:** Adaptado de Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2013 Jun; 27(3):495-520.

A PTI é uma das causas mais comuns de plaquetopenia em crianças, com uma incidência anual em torno de 4,1- 9,5 casos por 100.000 crianças, com maior número de casos entre os 1-5 anos de idade e com leve predomínio no sexo masculino, enquanto a distribuição entre sexos é igual nos adolescentes (1). Dados de estudos epidemiológicos internacionais em adultos fornecem uma estimativa de incidência de



1,6-2,7 casos por 100.000 adultos e uma prevalência de 9,5-23,6 casos por 100.000 pessoas/ano, com predominância do sexo feminino e aumento destes parâmetros com a idade (1, 3). Não há, até o momento, publicações a respeito de sua incidência e prevalência na população brasileira.

Apesar da etiologia desconhecida, reconhecem-se autoanticorpos, geralmente da classe IgG, direcionados a antígenos da membrana plaquetária. Uma vez que a plaqueta apresenta um anticorpo aderido à sua membrana, é reconhecida por macrófagos localizados no baço e em outras áreas de tecido reticuloendotelial, onde são destruídas, levando a um menor tempo de vida médio plaquetário e, conseqüentemente, a menores contagens de plaquetas circulantes (4).

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  $20.000/\text{mm}^3$ , mas, sobretudo abaixo de  $10.000/\text{mm}^3$ . Sangramento intracraniano, complicação grave e potencialmente fatal, é raro em crianças, ocorrendo em cerca de 0,5% dos casos, em geral com plaquetas abaixo de  $20.000/\text{mm}^3$  (5).

A maioria das crianças acometidas (cerca de 70%) apresenta a forma recentemente diagnosticada e autolimitada da doença, definida como a recuperação das contagens de plaquetas (acima de  $150.000/\text{mm}^3$ ) em até 6 meses, mesmo na ausência de tratamento específico (6). 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 comumente pela presença de petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia e menorragia, sendo menos frequentes o sangramento do trato gastrointestinal e geniturinário, e raramente o sangramento intracraniano. A gravidade dos sintomas também está associada com a contagem de plaquetas, sendo maior quando em níveis abaixo de  $10.000/\text{mm}^3$  (1,3).

Os pacientes assintomáticos e com contagem plaquetária acima de  $30.000/\text{mm}^3$  tendem a seguir um curso clínico favorável, sendo o tratamento restrito aos poucos casos que evoluem para trombocitopenia grave ou com contagens persistentemente abaixo de  $20.000/\text{mm}^3$ . 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 (5,7,8). 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, como efeitos adversos, pode ser até maior do que o sangramento em si (5).



## 2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

D69.3 Púrpura trombocitopênica idiopática

### 3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de PTI requer avaliação do histórico clínico e exame físico, além de hemograma completo e esfregaço de sangue periférico. A confirmação do diagnóstico é realizada quando houver(9):

- presença de trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) 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, efeitos adversos de medicamentos, entre outras (Quadro 1).

#### Quadro 1 - Causas comuns de trombocitopenia (11).

PSEUDOTROMBOCITOPENIA (relacionada ao EDTA)
GESTAÇÃO
Trombocitopenia gestacional
Pré-eclâmpsia
INFECÇÕES VIRAIS
HIV
Hepatites virais
Mononucleose infecciosa
<i>Helicobacter pylori</i> (infecção crônica)
HIPERESPLENISMO DEVIDO A HIPERTENSÃO PORTAL
Cirrose alcoólica
Esquistossomose
MIELODISPLASIA
PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA/SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA
DOENÇAS AUTOIMUNES
Lupus eritematoso sistêmico
Anticorpos antifosfolídeos
COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA
MEDICAMENTOS (diversos)



**Fonte:** Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-86.

Atualmente inexistente exame laboratorial específico para o diagnóstico, não sendo recomendada a dosagem de anticorpos antiplaquetários devido à baixa acurácia diagnóstica. Pesquisas de anticorpos anti-HIV e anti-HCV no soro devem ser rotineiramente solicitados em adultos como diagnóstico diferencial, uma vez que a infecção crônica, previamente assintomática, pode se manifestar inicialmente com trombocitopenia. A pesquisa para *Helicobacter pylori* pelo teste ventilatório da ureia ou pelo teste de antígenos nas fezes pode ser realizada para investigação dessa infecção crônica, em especial nas formas crônicas de PTI. A realização de outros exames laboratoriais pode ser necessária, conforme a situação clínica, a fim de excluir outras causas de plaquetopenia, como medicamentosa, doenças mieloproliferativas e deficiências imunes. 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 (1,10,11).

#### 4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

- presença de PTI grave; ou
- contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup>; ou
- contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup> na presença de sangramento.

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

- presença de PTI grave ou com contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup> de forma persistente, por pelo menos 3 meses;
- ausência de resposta aos corticosteroides e imunoglobulina humana intravenosa (IVIg); e
- ausência de resposta ou contra-indicação a esplenectomia.

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

- contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup> de forma persistente, por pelo menos 12 meses após o diagnóstico;
- ausência de resposta aos corticosteroides e IVIg; e
- ausência de resposta ou contra-indicação a esplenectomia.

#### 5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO



Serão excluídos deste Protocolo 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.

## **6 CASOS ESPECIAIS**

### **6.1 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.

O tratamento é baseado em consenso internacional e em opinião de especialistas consistindo de (11-13):

- transfusões de plaquetas com ou sem IVIg: 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: 15 a 30 mg/kg de metilprednisolona por 3 dias em crianças e 1 g/dia por 3 dias em adultos; ou
- IVIg: 0,8 a 1 g/kg por 1-2 dias (repete-se a dose no segundo dia se a contagem de plaquetas permanecer abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup>).

Em casos selecionados é possível combinar tratamentos a adicionar a transfusão de plaquetas (11,13).

### **6.2 PTI NA GESTAÇÃO**

O diagnóstico de PTI na gestação envolve é essencialmente a mesma dos demais pacientes, considerando também outras causas frequentes de plaquetopenias, como trombocitopenia gestacional, pré-eclâmpsia, deficiência de folato, hemorragia maciça obstétrica e síndrome HELLP (associação de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia que ocorre na gravidez)(11).

Recomenda-se ainda, como diagnóstico diferencial, aferição da pressão arterial, avaliação de fragmentação eritrocitária no esfregaço periférico, dosagem de enzimas hepáticas e anti-HIV quando apropriado.

A PTI ocorre em 0,1 a 1 em 1.000 gestantes. Mulheres com diagnóstico prévio podem apresentar exacerbação ou recidiva da doença durante a gravidez e um terço destas mulheres podem necessitar intervenção. Há menos sangramentos em pacientes com PTI durante a gestação pelo estado procoagulante presente (aumento nos níveis de fibrinogênio, fator VIII e fator von Willebrand; fibrinólise suprimida; e uma redução na atividade da proteína S) quando comparadas com mulheres não-grávidas (1,11). A trombocitopenia gestacional apresenta contagens de plaquetas acima de 70.000/mm<sup>3</sup> e, raramente, causa sangramentos significativos; inicia usualmente no terceiro trimestre e resolve após o parto (14).



O tratamento da PTI na gestação requer colaboração entre obstetras, hematologistas, anestesistas e neonatologistas. Deve considerar o risco de hemorragia materna, para que a gestação possa prosseguir com segurança e sem riscos de sangramentos para a mãe e para a criança.

As contagens de plaquetas devem ser mais frequentes no terceiro trimestre para auxiliar na escolha do tipo de parto. O objetivo é assegurar níveis satisfatórios, como descrito a continuação, de plaquetas no periparto. Nos dois primeiros trimestres, o tratamento é iniciado quando a paciente é sintomática, se as plaquetas forem inferiores a 20.000-30.000/mm<sup>3</sup> ou para aumentar as plaquetas para um nível seguro para procedimentos. Pacientes com níveis de 20.000 a 30.000/mm<sup>3</sup> ou mais não requerem tratamento de rotina e devem ser monitoradas conforme a proximidade do parto.

A recomendação do tipo de parto pode ser feita por indicações puramente obstétricas, pois não foi evidenciada diferença de risco entre cesárea e parto normal não complicado (11,16). No momento do parto, seja por via vaginal ou cesárea, devem ser mantidas, idealmente, contagens de plaquetas acima de 50.000/mm<sup>3</sup>, tendo em vista o risco de sangramento aumentado relacionado ao procedimento na presença de contagens menores. A recomendação para a segurança das anestésias espinal e peridural é de um nível de 75.000/mm<sup>3</sup>, no mínimo. Os hematologistas acreditam que níveis de pelo menos 50.000/mm<sup>3</sup> são adequados para a cesárea (11).

O tratamento da gestante com PTI é similar ao do adulto, recomendando-se, então, que seja instituído apenas quando houver indicação materna (nível de plaquetas <20.000-30.000/mm<sup>3</sup>). O tratamento inicia com corticosteroides e IVIg na primeira linha, utilizando prednisona em baixas doses (10-20 mg/dia), inicialmente. Esta dose é ajustada até a dose mínima que resulte em contagem de plaquetas hemostaticamente efetiva. A diminuição desta dose deve ser realizada lentamente. A curto prazo, o medicamento é efetivo e seguro.

Na presença de sangramentos significativos, contraindicação ou não resposta aos corticoides, a IVIg deve ser considerada. Ela é bem tolerada e pode ser repetida para prevenir hemorragias ou manter contagem segura de plaquetas para o parto (11). Uma combinação destes medicamentos pode ser administrada para as pacientes refratárias, nas semanas anteriores ao parto. Metilprednisolona pode ser administrada em altas doses (1000 mg) combinada com IVIg ou azatioprina.

Nas pacientes com PTI crônica e plaquetopenia persistente, sem resposta às medidas terapêuticas anteriormente citadas, recomenda-se postergar, dentro do possível, a realização de esplenectomia, visto que parte das pacientes recupera as contagens de plaquetas após o parto(11,15).

A PTI neonatal de mães com a doença é responsável por apenas 3% de todos os casos de trombocitopenia no pós parto e raramente precisa ser tratada, pode durar muitos meses e requer monitorização a longo prazo.



Revisões mais recentes sugerem que a mortalidade neonatal de mães com PTI é menor do que 1%. A trombocitopenia grave em neonatos (plaquetas < de 50.000/mm<sup>3</sup>) ocorre em torno de 8,9% a 14,7%, sendo que a hemorragia intracraniana ocorre em 0% a 1,5% daqueles com trombocitopenia (11).

Para os casos em neonatos com trombocitopenia, a verificação da contagem de plaquetas e a observação clínica são suficientes. Se a contagem de plaquetas for inferior a 20.000/mm<sup>3</sup> ou ocorrerem hemorragias, a aplicação de dose única de IVIg 1mg/kg (repetir se necessário) é recomendada pois produz resposta rápida. Algumas vezes uma segunda dose de IVIg é necessária em 4 a 6 semanas após o nascimento. Para as hemorragias com risco de vida devem ser tratadas com transfusão de plaquetas combinada com a IVIg (11).

Em revisão sistemática Cochrane foi identificado um ensaio clínico randomizado que comparou o uso de betametasona em baixas doses com placebo em gestantes com PTI, não havendo prevenção da trombocitopenia ou da hemorragia no neonato ao nascimento e na primeira semana de vida (17,18).

## 7 TRATAMENTO

O objetivo da terapia da PTI é reduzir o risco de sangramento clinicamente importante. Assim, a necessidade de intervenção é guiada por sintomas de sangramento e contagem de plaquetas (inferior a 20.000/mm<sup>3</sup>). A escolha da terapia depende da rapidez com que a contagem de plaquetas precisa ser aumentada e dos diferentes perfis de toxicidade das terapias disponíveis (12).

O tratamento convencional da PTI na criança começa com a observação clínica e laboratorial (contagem de plaquetas), uma vez que 80% delas vão melhorar espontaneamente, ou seja, sem tratamento em até 6 meses. A mesma abordagem é realizada com os adultos desde que não haja sangramentos. No entanto, a maioria dos adultos necessita de tratamento (10).

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

No Brasil, estudo sobre os padrões de tratamento da PTI em dois estados, mostra que a terapia com droga única (com uso de corticóide, como primeira linha de tratamento) é a mais comumente utilizada seguida de combinação de terapias (corticóide associado a IVIg). Este estudo apontou a necessidade de esplenectomia em 22% dos pacientes após falha à primeira linha de tratamento, e que os recursos e gastos com exames laboratoriais e com tratamento com medicamentos e cirurgia são os que mais impactam na carga da doença(19).

### 7.1 CRIANÇAS E ADOLESCENTES



A observação clínica é sugerida atualmente como o tratamento mais adequado de crianças e adolescentes com quadro agudo de PTI. Múltiplos fatores devem nortear a decisão de tratar ou não a PTI da criança e do adolescente, incluindo sintomas de sangramento, contagem de plaquetas, fatores psicossociais, estilo de vida e auto-imagem. Fatores de risco para sangramentos devem ser avaliados conjuntamente, como trauma craniano, uso de medicamentos que afetem a contagem de plaquetas, presença de vasculites ou outras coagulopatias. Para aqueles pacientes sem indicação de tratamento, deve ser esclarecido o risco substancial de hemorragias graves, sendo mais provável quando o nível de plaquetas for inferior a  $10.000/\text{mm}^3$  (11,20,21).

Entre os argumentos que sustentam a observação clínica destaca-se o fato de que a maioria das crianças (80%) recuperar-se completamente de um quadro agudo de PTI, independentemente da realização de qualquer tratamento em até 6 meses após o diagnóstico, assim como de não apresentar sangramentos significativos, mesmo com contagens de plaquetas inferiores a  $10.000/\text{mm}^3$  (11,22-24).

Por outro lado, o tratamento medicamentoso eleva a contagem de plaquetas rapidamente, com potencial redução do período sob risco de sangramentos importantes (25), entretanto sem redução do risco de evolução para a forma crônica da doença (10,11,26,27).

Portanto, a observação clínica ou conduta expectante deve ser considerada como opção terapêutica inicial para crianças com quadro agudo de PTI, sem evidência de sangramentos ou que apresentam apenas manifestações cutâneas, como petéquias e hematomas. Os pacientes devem ser alertados para observar quaisquer sinais de sangramentos e para contatar a equipe médica, nestes casos.

Além disso, deve-se recomendar restrição apenas de atividades físicas, sobretudo os esportes de contato, e de medicamentos com atividade antiplaquetária (por exemplo, ácido acetil salicílico e anti-inflamatórios não esteroides).

A maioria dos pacientes são tratados no âmbito ambulatorial, com visitas semanais, no mínimo. As hospitalizações são indicadas para hemorragias clinicamente significativas (11,21) e o tratamento convencional para PTI inclui medicamentos, como corticosteroides, as imunoglobulinas (IVIg e anti-D) e esplenectomia (10,21).

Estudo de custo-efetividade chinês, publicado por Chen e colaboradores (28), concluiu que o uso de corticosteroides foi mais custo-efetivo do que imunoglobulina humana e anti-D em crianças com PTI sem tratamento prévio. O uso de IVIg promove um aumento mais rápido de plaquetas (21).

### **Corticosteroides**

Existem diferentes esquemas de tratamento com glicocorticoides para crianças com PTI. Corticoides devem ser usados como primeira linha de tratamento e pelo menor tempo possível (11,21).



A dose de prednisona de 1 a 2 mg/kg/dia é efetiva para induzir a resposta nas crianças. Pode ser usada por 4 a 21 dias, dependendo da velocidade de resposta desejada. Doses maiores (4mg/kg/dia) por 3 a 4 dias se mostraram efetivas em 72% a 88% das crianças em até 72 horas (11,21).

Em ensaio clínico randomizado realizado por Buchanan e colaboradores (29), 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 (30) compararam o uso de prednisolona (60 mg/m<sup>2</sup>/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 (31) 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, ganho de peso, edema, osteoporose, hiperglicemia, infecções oportunistas e sintomas gástricos (11).(Possível aumento de pressão, metrorragia).

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 (32).

Para crianças com PTI persistente ou crônica o objetivo é manter contagem de plaquetas em níveis que mantenham a homeostase com o medicamento de primeira linha, minimizando o uso de corticoides por tempo prolongado. Dexametasona (28-40 mg/m<sup>2</sup>/dia) pode ser utilizada para casos refratários, com resposta em 86% dos pacientes e com 67% dos mesmos atingindo níveis de plaquetas de pelo menos 50 x 10<sup>9</sup>/L por uma média de 26 meses. No entanto, os efeitos adversos são muito altos (insônia, agressividade, perda de concentração). Como alternativa ao uso de IVIg, também pode ser usado metilprednisolona em doses altas num curso de 7 dias, começando com 30mg/kg/dia por 3 dias, seguido de 20mg/kg/dia por mais 4 dias (11).

### **Imunoglobulina humana intravenosa**

Diversos ensaios clínicos randomizados avaliaram o uso de IVIg em crianças com PTI (25,33-43). Os principais deles, publicados até 2004, foram incluídos na revisão sistemática e metanálise realizada por Beck e colaboradores (44) Essa metanálise incluiu 10 ensaios clínicos randomizados que compararam o uso IVIg com o de corticosteroides em crianças (3 meses a 18 anos) com diagnóstico de PTI sem tratamento prévio. Os esquemas 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  $20.000/\text{mm}^3$  após 48 horas do início do tratamento. Os desfechos secundários foram desenvolvimento de PTI crônica (definida como contagem de plaquetas abaixo de  $150.000/\text{mm}^3$  após 6 meses), presença de sangramento intracraniano e mortalidade (44).

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 (44).

Ensaio clínico randomizado desenhado para determinar se o uso de imunoglobulina previne o desenvolvimento de PTI crônica em 12 meses não observou diferenças entre o uso de imunoglobulina *versus* observação criteriosa, encontrando taxas de PTI crônica em 10,2% e 10,4%, respectivamente (45).

Em ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo, houve a comparação de imunoglobulina com ou sem alta dose de metilprednisolona em crianças com PTI com sangramento grave. A taxa de resposta em 24 horas, definida como plaquetas  $> 50.000/\text{mm}^3$  foi significativamente maior na terapia combinada (77% x 50%) (46).

Diante do exposto e da potencial recuperação mais rápida da plaquetopenia em mais de 80% das crianças em comparação com corticoides ou tratamento expectante, a IVIg é indicada para casos de sangramento mucoso com maior repercussão clínica (epistaxe e gengivorragia volumosas ou sangramento do trato digestivo ou urinário). Recomenda-se dose única de 0,8 a 1 mg/kg, podendo ser repetida conforme contagem de plaquetas. A resposta acontece em uma dois dias. Nos casos com sangramento grave e situações de risco, recomenda-se a associação com alta dose de metilprednisolona ou transfusão de plaquetas (11).

Os efeitos adversos mais comuns da imunoglobulina convencional incluem náuseas, vômitos, cefaleia, febre e neutropenia (11).

### **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  $30.000/\text{mm}^3$  e episódios recorrentes de sangramento, foi motivo de estudo publicado por El Alfy e colaboradores. (47) Após 7 dias, não houve diferença entre os grupos em relação à presença de contagem de plaquetas acima de  $50.000/\text{mm}^3$  (66,6% e 75%, respectivamente).

Estudo semelhante, publicado por Tarantino e colaboradores (43), comparou o uso de imunoglobulina 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  $< 20.000/\text{mm}^3$ . O desfecho principal foi contagem de plaquetas acima de  $20.000/\text{mm}^3$  após 24 horas de tratamento, mostrando resultado 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  $20.000/\text{mm}^3$ , sem tratamento prévio, foi publicado por Shahgholi e colaboradores (42). A resposta ao tratamento após 72 horas foi superior no grupo que recebeu imunoglobulina convencional (98% versus 76%;  $p=0,017$ ). Dois outros ensaios clínicos não mostraram vantagens quando comparados a imunoglobulina, sendo que houve maior taxa de queda de hemoglobina nos pacientes que usaram anti-D (48,49).

Os mais recentes estudos que compararam estes tratamentos apresentaram resultados semelhantes, com tendência a maior benefício com o uso da imunoglobulina convencional (50). Tendo em vista que a imunoglobulina anti-D não apresenta vantagens clínicas sobre a imunoglobulina convencional, seu uso não é recomendado neste PCDT.

### **Esplenectomia**

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 a forma 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 70% a 80% das crianças com PTI crônica, mas os riscos de infecção pós-operatórios devem ser levados em conta (11,32).

Não há consenso sobre o momento ideal para indicar o procedimento, sendo ele postergado tanto quanto possível. As principais diretrizes recomendam aguardar, se possível, 12 meses após o diagnóstico. Previamente ao procedimento, idealmente no mínimo 15 dias antes, há indicação de vacinação para *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* e *Neisseria meningitidis*. A contagem plaquetária deve ser acima de  $50.000/\text{mm}^3$  para realização do procedimento, estando frequentemente indicado uso de imunoglobulina humana ou corticosteroides para elevação da contagem plaquetária no pré-operatório (32).



## 7.2 ADULTOS

Estudo que avaliou os desfechos em longo prazo de adultos com PTI concluiu que a mortalidade dos pacientes não diferiu da encontrada na população geral (8). 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/mm<sup>3</sup>) e assintomática tendem a ter um curso benigno da doença, sem necessidade de tratamento (8,51). 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 plaquetas/mm<sup>3</sup>) ou àqueles com sangramentos associados à trombocitopenia (abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup>).

### Corticosteroides

Não foram localizados estudos randomizados comparando a eficácia dos corticosteroides 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. Os corticoides compreendem o tratamento padrão inicial dos adultos. Eles reduzem o sangramento independente da elevação das plaquetas, por efeito direto nos vasos sanguíneos. No entanto, seus efeitos adversos logo aparecem e causam complicações, sobrepujando os benefícios com o tempo (11).

A prednisona é a linha inicial de terapia, com dose que varia de 0,5 a 2 mg/kg/dia até que as plaquetas aumentem para  $\geq 30-50 \times 10^9/L$ , por 2 a 4 semanas. Para evitar complicações, tenta-se diminuir a dose tão logo haja melhora das plaquetas, suspendendo após resposta ou em até 4 semanas nos não responsivos. A resposta ocorre em 70 a 80% dos pacientes inicialmente. A duração sustentada da resposta é incerta, estimando-se sobrevida livre da doença em 13 a 15% (11).

O uso de dexametasona mostra alta resposta inicial e efeito sustentado substancial. O esquema posológico recomendado e que pode ser utilizado ambulatoriamente é o uso de dexametasona 40 mg/dia por 4 dias consecutivos, produzindo resposta em até 90% dos pacientes com PTI recentemente diagnosticada. Os relatos de taxas de resposta sustentada são em torno de 50 a 80% em 2 a 5 anos de seguimento (11). Essa posologia foi avaliada em dois ensaios clínicos randomizados comparados à prednisona em adultos com primeiro episódio de PTI. A resposta inicial foi maior no grupo de dexametasona 82,1% x 67,4%, bem como resposta completa 50,5% x 26,8% (46). O controle de longo prazo em 1 ano foi maior no grupo que usou dexametasona 77% x 22%. Esta dose pode ser repetida a cada 14 dias em 4 ciclos, produzindo resposta em 86% dos pacientes e com duração média de 8 meses em 74% (52). Portanto, a dexametasona está indicada no tratamento inicial de adultos com plaquetopenia grave (abaixo



de 20.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) assintomática ou com sangramentos sem repercussão clínica significativa, como, por exemplo, petéquias, púrpura, epistaxe e gengivorragia leves.

A administração parenteral de altas doses de metilprednisolona tem sido usada em vários regimes para tratar pacientes que falham à primeira linha terapêutica, com 80% de taxa de resposta. Mas, pela duração curta do seu efeito, corticoides orais são necessários para manutenção da resposta (11).

### **Imunoglobulina humana intravenosa**

Com a busca utilizada para elaborar este PCDT, não foram identificados estudos randomizados comparando o uso de imunoglobulina humana com o de placebo no tratamento de adultos com PTI. Estudos ao longo dos últimos 20 anos mostram que o efeito de altas doses de IVIg é comparável ao dos corticoides, mas com resposta em menor tempo. A resposta para muitos acontece em 24 h e, tipicamente, em 2 a 4 dias. Até 80% dos pacientes respondem inicialmente e metade alcançam contagem de plaquetas normais. A duração da resposta sustentada é usualmente transitória, com as plaquetas voltando aos níveis pré-tratamento em 2 a 4 semanas. Podendo persistir por meses em alguns pacientes (11).

A comparação entre duas doses diferentes de IVIg (1 g/kg contra 2 g/kg, ambas em 2 dias consecutivos) foi o motivo do ensaio clínico randomizado publicado por Godeau e colaboradores (53), 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/mm<sup>3</sup> e parcial se acima de 50.000/mm<sup>3</sup>. 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 considerado 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 (54), 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/mm<sup>3</sup> 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 (55), envolvendo 37 adultos com PTI. A resposta era avaliada no dia 4, sendo considerados respondedores os pacientes com plaquetas acima de 80.000/mm<sup>3</sup> 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 em 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  $20.000/\text{mm}^3$ , sem tratamento prévio (56). O estudo envolveu um desenho 2 x 2, em que os pacientes eram randomizados inicialmente entre receber IVIg (0,7 g/kg/dia nos dias 1 a 3) ou metilprednisolona (15 mg/kg/dia nos dias 1 a 3). Os pacientes eram 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  $50.000/\text{mm}^3$ . O grupo tratado com imunoglobulina humana apresentou um número de dias com contagens de plaquetas acima de  $50.000/\text{mm}^3$  significativamente maior do que o que recebeu metilprednisolona. A taxa de resposta após 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.

O consenso atual é de que a dose de IVIg seja de 0,8 a 1 mg/kg em dose única, havendo melhora rápida da contagem de plaquetas. Os efeitos adversos são cefaleia moderada, podendo ser grave, neutropenia transitória, febre, *flushing*, fadiga, náuseas, diarreia, alterações da pressão arterial, taquicardias, meningite asséptica. Insuficiência renal e trombose são efeitos adversos graves, mas raros (11,21).

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

#### **Imunoglobulina anti-D**

O uso de imunoglobulina anti-D foi comparado com o de corticosteroides (prednisona 1 mg/kg/dia por 14 dias) no tratamento inicial de adultos com PTI, em estudo conduzido por George e colaboradores (57), 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. Devido ao seu benefício clínico não significativo, recomendações de uso em população bem específicas (pacientes Rh-positivos, não esplenectomizados) e contraindicações importantes (casos de anemia hemolítica autoimune) não será recomendada neste Protocolo (11,58).

#### **Esplenectomia**

Nos pacientes com falha aos corticosteroides e à imunoglobulina humana, a esplenectomia é a opção terapêutica de escolha. É o método mais previsível de alcançar uma remissão durável. O fundamento terapêutico reside no fato de o baço ser o principal responsável pela destruição plaquetária, além de conter cerca de 25% da massa linfóide envolvida na produção de anticorpos. Ou seja, também é o órgão mais



importante para o desenvolvimento dos linfócito B e para a diversificação das células T. O procedimento é indicado para pacientes com sangramentos graves e opção terapêutica para a PTI crônica primária com necessidade de uso crônico de corticosteroides (59).

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% (60).

Os riscos da esplenectomia incluem aqueles do procedimento cirúrgico 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/mm<sup>3</sup> devem ser atingidas para realização da cirurgia, podendo ser utilizada imunoglobulina humana ou corticosteroides em doses elevadas para elevação das contagens.

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

### **7.3 DOENÇA REFRATÁRIA**

O último comitê internacional de especialistas (2) sugere que pacientes refratários preencham dois critérios. Primeiro falha após esplenectomia e/ou contra-indicação a ela. E, segundo, apresentação de PTI grave (plaquetas <20.000/mm<sup>3</sup>), com sangramento suficiente para exigir tratamento ou com novo sangramento que requeira terapia adicional.

Uma proporção dos pacientes considerados refratários responde aos tratamentos de primeira linha (corticosteroides e imunoglobulina). 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 (61).

As evidências para os medicamentos imunossupressores são oriundas de estudos observacionais, mas com taxas de resposta satisfatórias. A revisão sistemática publicada por Vesely e colaboradores (62) 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/mm<sup>3</sup>. Os autores concluíram que o nível de evidência sobre a eficácia de qualquer um dos tratamentos era muito limitado, reforçando a necessidade de realização de estudos randomizados. Apesar da ausência de superioridade definida entre os medicamentos avaliados, os com maior número de pacientes tratados e com respostas clínicas mais claramente definidas foram azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina.

A azatioprina foi o medicamento mais avaliado, com um total de 109 pacientes provenientes de 10 estudos observacionais diferentes, que, analisados conjuntamente, demonstraram haver resposta clínica



completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 18 (17%), 51 (47%) e 40 (36%). Quando avaliado o subgrupo com contagens de plaquetas abaixo de  $30.000/\text{mm}^3$  ( $n=53$ ), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 66% e 19%. Já no subgrupo de pacientes com  $< 10.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$  ( $n=16$ ), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 75% e 25%, não havendo pacientes não respondedores nas séries relatadas (62).

A 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 abaixo de  $30.000/\text{mm}^3$  ( $n=28$ ), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 29% e 39%. Já no subgrupo com contagem de plaquetas abaixo de  $10.000/\text{mm}^3$  ( $n=20$ ), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 35% e 40%, com 25% dos pacientes não apresentando resposta ao tratamento (62).

O 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  $30.000/\text{mm}^3$  ( $n=52$ ) e abaixo de  $10.000/\text{mm}^3$  ( $n=15$ ), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 71% e 93%. Não houve pacientes com resposta completa nesses subgrupos (62).

A 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  $30.000/\text{mm}^3$  ( $n=34$ ) e abaixo de  $10.000/\text{mm}^3$  ( $n=8$ ), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 50% e 63%. No subgrupo com contagens de plaquetas abaixo de  $30.000/\text{mm}^3$ , a taxa de resposta completa foi 9% (62).

Estudo observacional publicado por Schiavotto e colaboradores (63) buscou avaliar a resposta a estratégias de tratamento em pacientes com PTI refratária ou com contra-indicação 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 (64) 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).

O uso de eltrombopague, um estimulador da trombopoetina, tem se mostrado eficaz na elevação da contagem de plaquetas e na redução de sangramentos em pacientes com PTI previamente tratados com pelo menos uma linha de tratamento, através do resultado de ensaios clínicos randomizados (65-68) com período curto de acompanhamento, variando de 6 semanas a 6 meses. O medicamento é bem tolerado e está associado com eventos adversos, como alterações das enzimas hepáticas, risco de complicações trombóticas/tromboembólicas, cefaleia, insônia, fadiga, anemia, náuseas, diarreia, mialgias, estado gripal, astenia, edema periférico, síndrome gripal, *rash* cutâneo.

As diretrizes da Sociedade Americana de Hematologia de 2011 recomendam os agonistas do receptor da trombopoietina somente em pacientes com risco de sangramento e com recidiva após a esplenectomia ou com contraindicação ao procedimento e após falha a pelo menos uma outra terapia. Ou seja, estes medicamentos são indicados apenas para doença refratária (58).

Na atualização do presente Protocolo foram avaliadas as inclusões dos medicamentos eltrombopague e romiplostin, sendo somente o eltrombopague incorporado (72,73).

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 devem ser tratados com eltrombopague. No caso de falha, os pacientes deverão ser tratados com danazol, com exceção de crianças e adolescentes pré-púberes, em vista do potencial de virilização desse medicamento e de segurança incerta nessa faixa etária. A vincristina é reservada aos casos de falha terapêutica ou refratariedade aos demais agentes (azatioprina/ciclofosfamida, eltrombopague e danazol) ou a crianças e adolescentes pré-púberes com refratariedade ou falha a ciclofosfamida/azatioprina e eltrombopague.

#### **7.4 FÁRMACOS**

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20mg.
- Dexametasona: ampolas de 4mg/mL e comprimidos de 4mg.



- Metilprednisolona: ampolas de 500mg.
- Imunoglobulina humana intravenosa: ampolas com 0,5; 1,0; 2,5, 3; 5 e 6g.
- Ciclofosfamida: drágeas de 50mg
- Azatioprina: comprimidos de 50mg
- Eltrombopague: comprimidos revestidos de 25 e 50mg
- Danazol: cápsulas de 100 e 200mg
- Vincristina: frasco-ampola de 1mg/mL\*

\*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.

## 7.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

### DOENÇA INICIAL

#### • Prednisona:

- **Crianças e adolescentes:** 1mg/kg/dia, por via oral, com redução progressiva da dose após adequada resposta terapêutica.
- **Adultos:** 1mg/kg/dia, por via oral, com redução progressiva da dose após adequada resposta terapêutica.

#### • Dexametasona:

- **Crianças e adolescentes:** 20mg/m<sup>2</sup>/dia (até 40mg/dia), por via oral ou intravenosa, durante 4-8 dias.
- **Adultos:** 40mg/dia, por via oral ou intravenosa, durante 4-8 dias.

#### • Metilprednisolona

- **Crianças e adolescentes:** 30mg/kg/dia, por via intravenosa, durante 3 dias.
- **Adultos:** 30mg/kg/dia ou 1g/dia, por via intravenosa, durante 3 dias.

#### • Imunoglobulina humana intravenosa:

- **Crianças e adolescentes:** 0,8 a 1g/kg por dia, por via intravenosa, durante 1-2 dias (repetir no segundo dia se a plaquetometria estiver abaixo de 20.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>).
- **Adultos:** 1g/kg por dia, por via intravenosa, durante 1-2 dias (repetir no segundo dia se a plaquetometria estiver abaixo de 20.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>).

### DOENÇA REFROTÁRIA:

#### • Azatioprina:

- **Crianças e adolescentes:** 2mg/kg/dia, por via oral, diariamente.
- **Adultos:** 150mg/dia, por via oral, diariamente.



- **Ciclofosfamida:**

- **Crianças, adolescentes e adultos:** 50-100mg/m<sup>2</sup>, por via oral, diariamente.

- **Eltrombopague:**

- **Crianças acima de 6 anos, adolescentes e adultos:** a dose inicial de 50mg, por via oral, uma vez ao dia. Ajustar dose para atingir contagem de plaquetas > 50.000/mm<sup>3</sup> até dose máxima de 75mg/dia. Para pacientes com ascendência asiática, incluindo aqueles com insuficiência hepática, a dose inicial deve ser de 25mg, por via oral, uma vez ao dia.

- **Danazol:**

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

- **Vincristina:**

- **Crianças, adolescentes e adultos:** 1,4mg/m<sup>2</sup> (até a dose máxima de 2mg), por via intravenosa, 1 vez por semana, por 4 semanas consecutivas a cada 6 semanas.

#### **SITUAÇÕES DE EMERGENCIA (VER ITEM 6.1)**

- **Metilprednisolona:**

- **Crianças e adolescentes:** 15 a 30mg/kg por 3 dias.

- **Adultos:** 1g/dia por 3 dias.

- **Imunoglobulina humana intravenosa:** 0,8 a 1g/kg por 1-2 dias (repete-se a dose no segundo dia se a contagem de plaquetas permanecer abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup>).

#### **7.6 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>.

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

#### **7.7 BENEFÍCIOS ESPERADOS**



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

## 8 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 estiverem abaixo de  $10.000/\text{mm}^3$ . 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 estiverem abaixo de  $10.000/\text{mm}^3$ . 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, sugere-se avaliação médica e hemograma com plaquetas a cada 3-4 meses nos com quadro estável e contagens seguras (acima de  $30.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ ) 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  $10.000/\text{mm}^3$ . 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 acima de  $20.000/\text{mm}^3$ , 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.

Monitorização clinico-laboratorial 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 dessas enzimas 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/mm<sup>3</sup> ou os neutrófilos entre 1.000-1.500/mm<sup>3</sup>, sugere-se redução de 50% da dose. Se as contagens de leucócitos estiverem abaixo de 2.000/mm<sup>3</sup> ou as de neutrófilos estiverem abaixo de 1.000/mm<sup>3</sup>, 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 entre 2.500-3.500/mm<sup>3</sup>, deve ser realizada redução da dose em 25%. Na ocorrência de leucometria entre 2.000-2.500/mm<sup>3</sup>, deve ser realizada redução da dose em 50%. O medicamento deve ser suspenso temporariamente se a contagem de leucócitos estiver abaixo de 2.000/mm<sup>3</sup>, 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 eltrombopague devem avaliar os níveis séricos de ALT, AST e bilirrubina antes de iniciar o tratamento, a cada duas semanas durante a fase de ajuste da dose e mensalmente após o estabelecimento de uma dose estável. Deve realizar contagens de plaquetas uma vez por semana no primeiro mês de tratamento e, posteriormente, 1 vez ao mês, até atingir a contagem > 50.000/mm<sup>3</sup>. Se as plaquetas persistirem < 50.000/mm<sup>3</sup>, é indicado aumentar a dose diária. Se contagem de plaquetas for entre 200.000 e 400.000/mm<sup>3</sup>, é indicado diminuir a dose em 25 mg/dia e avaliar em 2 semanas. Se a contagem de plaquetas for > 400.000/mm<sup>3</sup>, é necessário interromper o tratamento e reavaliar duas vezes por semana até atingir contagem de plaquetas < de 150.000/mm<sup>3</sup>, quando poderá reiniciar o tratamento com a menor dose diária. A dose diária não pode ser maior que 75 mg, caso o paciente não apresente resposta após 4 semanas, é indicado suspender o tratamento. Se houver necessidade, pode se considerar diminuição da dose para 25mg/dia em dias alternados. Monitorar as contagens de plaquetas sempre que a dose for ajustada, pelo menos 1 x semana por 2 a 3 semanas. Além das plaquetas, há necessidade de avaliar hemograma, esfregaço periférico e provas de função hepática ao longo do tratamento até a estabilização do quadro. (74)

Pacientes em uso de danazol deverão realizar provas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina) e perfil lipídico (colesterol total, DHL e triglicerídios) mensalmente, nos primeiros 3 meses e, após, a cada 6 meses, e ultrassonografia abdominal anualmente(é necessário?). Na ocorrência de elevações entre 3-5 vezes o valor da normalidade das aminotransferases (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/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup> ou os neutrófilos encontrarem-se entre 1.000-1.500/mm<sup>3</sup>, sugere-se redução da dose em 50%. Nos casos em que a contagem de leucócitos for menor de 2.000/mm<sup>3</sup> ou a de neutrófilos menor de 1.000/mm<sup>3</sup>, 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.

## **9 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. Doentes de púrpura trombocitopênica idiopática refratária devem ser atendidos em serviços de Hematologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

## **10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER**

Deve-se cientificar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos, levando-se em consideração as informações contidas no TER.



## **11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(3):495-520.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-93.
3. 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(2):83-9.
4. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol.* 2006;133(4):364-74.
5. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:237-42.



6. Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol.* 2014;165(6):756-67.
7. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1995;98(5):436-42.
8. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001;97(9):2549-54.
9. George JN. Immune thrombocytopenic (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis. UPTODATE [Internet]. 2018.
10. Arnold DM. Positioning new treatments in the management of immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60 Suppl 1:S19-22.
11. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115(2):168-86.
12. George JN. Immune thrombocytopenic in adults: initial treatment and prognosis. UPTODATE [Internet]. 2018.
13. De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, De Santis A, Ramenghi U, Notarangelo L, et al. Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. *Acta Haematol.* 2010;123(2):96-109.
14. Townsley DM. Hematologic complications of pregnancy. *Semin Hematol.* 2013;50(3):222-31.
15. Calderwood C. Thromboembolism and thrombophilia in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol.* 2006;16.
16. Samuels P, Bussel JB, Braitman LE, Tomaski A, Druzin ML, Mennuti MT, et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1990;323(4):229-35.
17. Martí-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD007722.
18. Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, von dem Borne AE, Ouweland WH, Helmerhorst FM, van Dalen CM, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a randomized trial on the effect of antenatal low dose corticosteroids on neonatal platelet count. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(10):893-8.
19. do Nascimento ACKV, Annichino-Bizzacchi JM, Maximo CDA, Minowa E, Julian GS, dos Santos RF. Patterns of care and burden of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Brazil. *Journal of Medical Economics.* 2017;20(8):884-92.
20. Tarantino MD, Buchanan GR. The pros and cons of drug therapy for immune thrombocytopenic purpura in children. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18(6):1301-14, viii.
21. Santana LM, al. e. Trombocitopenia autoimune em crianças: revisão das recomendações do último consenso. *Boletim Científico de Pediatria.* 2013;2(3).
22. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43(3):757-72.
23. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld EJ, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008;112(10):4003-8.
24. Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, Elinder G, 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(3):302-7.
25. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 1994;344(8924):703-7.
26. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter JI, Elinder G, Rosthøj S, et al. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child.* 2007;92(8):704-7.
27. Eghbali A, Azadmanesh P, Bagheri B, Taherahmadi H, Sadeghi Sedeh B. Comparison between IV immune globulin (IVIg) and anti-D globulin for treatment of immune thrombocytopenia: a randomized open-label study. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 2016;30(4):385-9.
28. 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(3):572-8.
29. 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(4):355-61.
30. Sartorius JA. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1984;6(2):165-9.
31. 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(4):1165-9.
32. Loggetto SR, Braga JA, Veríssimo MP, Bernardo WM, Medeiros L, Hoepers AT. Guidelines on the treatment of primary immune thrombocytopenia in children and adolescents: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e



- Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira - 2012. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(6):417-27.
33. Albayrak D, İşlek I, Kalaycı AG, Gürses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr.* 1994;125(6 Pt 1):1004-7.
  34. 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(7):540-4.
  35. Benesch M, Kerbl R, Lackner H, Berghold A, Schwinger W, Triebel-Roth K, 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(10):797-800.
  36. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, 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(6):989-95.
  37. 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(4):295-300.
  38. Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, Konishi S, Bessho F, Shirahata A, 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(3):376-83.
  39. 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(2):139-44.
  40. Ozsoylu S, Sayli TR, Oztürk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol.* 1993;10(4):317-21.
  41. Rosthøj 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(8):910-5.
  42. Shahgholi E, Vosough P, Sotoudeh K, Arjomandi K, Ansari S, Salehi S, et al. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr.* 2008;75(12):1231-5.
  43. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, 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(4):489-94.
  44. 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(4):521-7.
  45. Heitink-Polle KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, Tamminga RYJ, Smiers FJ, Van Woerden NL, et al. Treatment with intravenous immunoglobulin does not prevent chronic immune thrombocytopenia in children: Results of a randomized controlled trial. *Blood.* 2016;128(22).
  46. Carcao M, Silva M, David M, Klaassen RJ, Steele M, Price VE, et al. A randomized, double-blinded, placebo controlled study of IVIG Vs. IVIG with high dose methylprednisolone in rapidly augmenting platelet counts in childhood ITP. *Blood.* 2016;128(22).
  47. 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(1-2):46-52.
  48. Celik M, Bulbul A, Aydogan G, Tugcu D, Can E, Uslu S, et al. Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2013;35(2):228-33.
  49. Alioglu B, Ercan S, Tapci AE, Zengin T, Yazarli E, Dallar Y. A comparison of intravenous immunoglobulin (2g/kg totally) and single doses of anti-D immunoglobulin at 50µg/kg, 75µg/kg in newly diagnosed children with idiopathic thrombocytopenic purpura: Ankara hospital experience. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 2013;24(5):505-9.
  50. Papagianni A, Economou M, Tragiannidis A, Karatza E, Tsatra I, Gombakis N, et al. Standard-dose intravenous anti-D immunoglobulin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of newly diagnosed childhood primary immune thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(4):265-9.
  51. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR, Group NRH. 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(6):966-74.



52. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007;109(4):1401-7.
53. 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(5):1415-21.
54. 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(1):55-9.
55. 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(4):716-9.
56. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, 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(9300):23-9.
57. George JN, Raskob GE, Vesely SK, Moore D, Lyons RM, Cobos E, 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(3):161-9.
58. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
59. Grace RF, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia. 2016;2016(1):698-706.
60. 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(11):743-8.
61. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol*. 2008;143(1):16-26.
62. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140(2):112-20.
63. Schiavotto C, Castaman G, Rodeghiero F. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol. *Haematologica*. 1993;78(6 Suppl 2):29-34.
64. Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumariou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med*. 2004;116(9):590-4.
65. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237-47.
66. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9664):641-8.
67. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393-402.
68. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):799-806.
69. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1889-99.
70. Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. *Ann Hematol*. 2011;90(11):1341-4.
71. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarr DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;118(1):28-36.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento De Tecnologias. Eltrombopague olamina no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Relatório de recomendação nº 404. Brasília/DF. Disponível em:  
[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio\\_EltrombopagueOlamina\\_PTI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_EltrombopagueOlamina_PTI.pdf)
73. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento De Tecnologias.



Romiplostim para Púrpura Trombocitopênica Idiopática crônica e refratária com alto risco de sangramento. Relatório de recomendação nº 405. Brasília/DF. Disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio\\_Romiplostim\\_PTI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Romiplostim_PTI.pdf)

74. Pegorer®. 2017. Bula de remédio Eltrombopague: Novartis Biociências S.A.
75. Matschke J, Muller-Beissenhirtz H, Novotny J, Vester I, Hertenstein B, Eisele L, et al. A Randomized Trial of Daily Prednisone versus Pulsed Dexamethasone in Treatment-Naive Adult Patients with Immune Thrombocytopenia: EIS 2002 Study. Acta Haematol. 2016;136(2):101-7.
76. Wei Y, Ji XB, Wang YW, Wang JX, Yang EQ, Wang ZC, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. Blood. 2016;127(3):296-302; quiz 70.

#### TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

**AZATIOPRINA, CICLOFOSFAMIDA, DANAZOL, ELTROMBOPAGUE, IMUNOGLOBULINA HUMANA, PREDNISONA, DEXAMETASONA, METILPREDNISOLONA, 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, danazol, eltrombopague, imunoglobulina humana, prednisona, dexametasona, metilprednisolona 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 volumosos;
- 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:

- prednisona: medicamento classificado na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);
- dexametasona, metilprednisolona, eltrombopague e imunoglobulina humana: medicamentos classificados na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- azatioprina e vincristina: medicamento classificado na gestação como fator de risco D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- ciclofosfamida e danazol: medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado para gestantes ou mulheres planejando engravidar);
- **efeitos adversos da prednisona/dexametasona/metilprednisolona:** retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito;
- **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 azatioprina:** diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, 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:** náusea, 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 eltrombopague:** cefaleia, anemia, diminuição do apetite, insônia, tosse, náuseas, diarreia, perda de cabelo, coceira, dor no corpo, febre, cansaço, estado gripal, fraqueza, calafrios e edema periférico. Reações graves foram toxicidade para o fígado e eventos tromboembólicos;
- **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, náusea, vômitos, alteração da voz;
- **efeitos adversos da vincristina:** perda de cabelo, distúrbios neuromusculares (diminuição sensorial, formigamentos, dores neuríticas, dificuldades motoras), prisão de ventre, dor abdominal, cólicas, vômitos, diarreia, retenção urinária ou aumento do volume urinário, perda de peso, febre, ulceração oral, dor de cabeça, alteração no sangue (plaquetas e leucócitos diminuídos), excreção aumentada de sódio (com diminuição do sódio no sangue).
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que o(s) medicamento(s) somente pode(rão) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) 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.

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> imunoglobulina humana | <input type="checkbox"/> ciclofosfamida |
| <input type="checkbox"/> prednisona            | <input type="checkbox"/> danazol        |
| <input type="checkbox"/> dexametasona          | <input type="checkbox"/> eltrombopague  |
| <input type="checkbox"/> metilprednisolona     | <input type="checkbox"/> vincristina    |
| <input type="checkbox"/> azatioprina           |   |



Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional do SUS:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal:		
Médico:	CRM:	RS:
<hr/> <p>Assinatura e carimbo do médico</p> <p>Data:</p>		

**Nota 1:** Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

**Nota 2:** A administração intravenosa de metilprednisolona é contemplada pelo procedimento 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia i (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

**Nota 3:** 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.

**Nota 4:** A administração intravenosa de imunoglobulina é contemplada pelos procedimentos 06.04.31.001-3 Imunoglobulina humana 0,5 G injetável (por frasco), 06.03.03.002-5 Imunoglobulina G 250 mg injetável (por frasco), 06.03.03.003-3 Imunoglobulina humana 1,0 G injetável (por frasco) e 06.03.03.004-1 Imunoglobulina humana 320 mg injetável (por frasco), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.



## APÊNDICE 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

### **A) LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM OS ESPECIALISTAS**

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SigTAP) e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Púrpura trombocitopênica idiopática vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o PCDT Púrpura trombocitopênica idiopática, conforme PORTARIA SAS/MS Nº 1.316, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013;
- Os medicamentos atualmente disponíveis são: prednisona, dexametasona, metilprednisolona, imunoglobulina humana intravenosa, azatioprina, ciclofosfamida, danazol, vincristina;
- Havia uma solicitação de avaliação do romiplostin para esta indicação na CONITEC.

Na enquete realizada pelo MS foram levantadas as seguintes questões:

- Sugestão de incorporação de agonistas do receptor da trombopoetina;
- Sugestão de deixar claro que o uso da imunoglobulina não deve ser realizado de forma contínua mensal: foi melhor explicitado no texto do PCDT;
- Sugestão de revisar a diretriz da AMB de PTI em crianças: foi revisada e a referência acrescentada no texto do protocolo (32);
- Sugestão de revisar o parâmetro níveis de plaquetas para o parto: foi revisado, porém sem alteração de informações no protocolo.

### **B) GRUPO ELABORADOR**

Formado por especialista em hematologia e metodologistas. Identificaram a necessidade de avaliação da inclusão de eltrombopague.

### **C) PÚBLICO ALVO DO PCDT REUNIÃO COM ESPECIALISTAS**

Pacientes com Púrpura trombocitopênica idiopática, ambos os sexos, sem restrição de idade e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente.

### **D) ELABORAÇÃO DE PARECER-TÉCNICO CIENTÍFICO (PTC)**



## Eltrombopague

A fim de revisar a literatura sobre a eficácia, efetividade e segurança do eltrombopague foi elaborado um parecer técnico científico. Este foi submetido para avaliação inicial da CONITEC na 66ª Reunião da CONITEC, em 09/05/2018. Posteriormente, foi submetido a consulta pública no período de 26/05/2018 a 16/06/2018 e para avaliação final na 72ª Reunião da CONITEC, em 08/11/2018. A decisão do Secretário da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) foi favorável a incorporação do eltrombopague olamina no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), no âmbito do Sistema Único de Saúde, mediante a Portaria SCTIE nº72, de 11 de dezembro de 2018 (72).

## Romiplostim

Este medicamento foi avaliado pela CONITEC, inicialmente na 65ª reunião, em 04/04/18. Submetido a consulta pública no período de 28/04/2018 a 17/05/2018 e para avaliação final na 72ª Reunião da CONITEC, em 08/11/2018. A decisão do Secretário SCTIE foi de não incorporar o romiplostim para púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica e refratária em alto risco de sangramento, no âmbito do Sistema Único de Saúde, mediante a Portaria SCTIE nº69, de 11 de dezembro de 2018o (73).

## E) BUSCAS NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **intervenções terapêuticas** definidas pela pergunta PICO estabelecida no quadro 1.

### Quadro 1: Pergunta PICO – intervenções terapêuticas

População	Pacientes com Púrpura trombocitopênica idiopática
Intervenção	Tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Taxa de resposta completa ou incremento significativo do número de plaquetas
Tipos de estudos	Revisões sistemáticas com ou sem metanálises e ensaios clínicos randomizados

Além da pergunta PICO, a seleção dos artigos levou ainda em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- Medicamentos registrados no Brasil;
- Estudos de intervenção terapêutica.



O quadro 2 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

**Quadro 2: Buscas sobre intervenções terapêuticas - revisões sistemáticas, metanálises e ECR**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 13/09/2017	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2017/09/13"[PDAT])) AND "humans"[MeSH Terms]	21	2 <b>Motivo das exclusões:</b> - Medicamento sem registro na Anvisa: 11 - Não respondem a pergunta PICO: 6 - Estudo em animais: 1 - Estudo aberto com braço único: 1
Embase Data da busca: 13/09/2017	'idiopathic thrombocytopenic purpura'/exp AND 'therapy'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2013-2017]/py	119	5 <b>Motivo das exclusões:</b> - Medicamento sem registro na Anvisa: 34 - Não respondem a pergunta PICO: 71 - Incluído acima: 2 - Baixa qualidade metodológica: 1 - Revisão simples: 4 - Incluído no PTC Eltrombopague: 2
Cochrane Library Data da busca: 13/09/2017	'Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date between Jan 2013 and Sep 2017 (Word variations have been searched)	1	0 <b>Motivo das exclusões:</b> - Tema não relacionado.

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **diagnóstico** nos principais consensos e *guidelines internacionais*. O quadro 3 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- Diagnóstico de PTI;
- Aspectos epidemiológicos da PTI;
- Testes laboratoriais para PTI.



**Quadro 3: Busca por diagnóstico**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 13/09/2017	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] AND "diagnosis"[Mesh] AND ((Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Government Publications[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2017/09/13"[PDAT]))	1	0 <b>Motivo das exclusões:</b> - Tema não relacionado

Para informações adicionais de **dados nacionais sobre a doença** também foi realizada uma busca, conforme quadro 4, que apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos de terapia de PTI no Brasil;
- Dados epidemiológicos de PTI no Brasil.

**Quadro 5: Busca por dados nacionais sobre a doença**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 13/09/2017	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] AND "Brazil"[Mesh] AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2017/09/13"[PDAT]))	1	1
Embase Data da busca: 13/09/2017	'idiopathic thrombocytopenic purpura'/exp AND 'brazil'/exp AND [2013-2017]/py	11	0 <b>Motivo das exclusões:</b> - Tema não relacionado: 10 - Incluído na busca acima: 1

Da versão anterior do PCDT, as 50 referências foram mantidas e 8 novas acrescentadas a partir das buscas e seleção de artigos realizadas. Também foram acrescentadas 4 referências para atualização de outras informações do PCDT.



Tabela 1: Artigos selecionados pelas buscas realizadas – intervenções terapêuticas

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos
<i>A randomized, double-blinded, placebo controlled study of IVIG Vs. IVIG with high dose methylprednisolone in rapidly augmenting platelet counts in childhood ITP, 2016 (46).</i>	<p>- Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.</p> <p>- <b>Critérios de inclusão:</b> crianças (1-17 anos) com Púrpura Trombocitopênica primária aguda (&lt; 6 meses desde o diagnóstico) ou crônica (&gt; 6 meses), com contagem de plaquetas &lt; <math>20 \times 10^9/L</math> e com indicação de tratamento com imunoglobulina IV.</p> <p>- <b>Objetivo:</b> avaliar a rapidez do aumento das plaquetas e os eventos adversos associados em ambos os regimes.</p>	<p>- <b>Número de participantes:</b> 32.</p>	<p>- Idade média: 8 anos (1,2-17,5).</p> <p>- 22 do sexo masculino e 10 do sexo feminino.</p> <p>- 16 com doença aguda e 16 com doença crônica.</p> <p>- 11 tipo sanguíneo O, 14 tipo A e 7 tipo B.</p>	<p>- <b>Intervenção:</b> metilprednisolona IV 30 mg/kg (máx. 1g) durante 1h seguido de imunoglobulina IV 1g/kg em infusão rápida (máx. de 3h).</p> <p>- <b>Controle:</b> placebo IV durante 1h seguido de imunoglobulina IV 1g/kg.</p> <p>- 14 pacientes randomizados para receber metilprednisolona IV + imunoglobulina IV e 18 para placebo + imunoglobulina IV.</p> <p>- <b>Tempo de acompanhamento:</b> 21 dias.</p>	<p>- <b>Primário:</b> - Melhora na contagem de plaquetas nas primeiras 24h que se seguiram à administração da terapia.</p> <p>- <b>Secundários:</b> - Número de dias para queda das plaquetas para &lt; <math>20 \times 10^9/L</math>. - Efeitos adversos. - Qualidade de vida.</p>
<i>Treatment with Intravenous Immunoglobulin Does Not Prevent Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: Results of a Randomized Controlled Trial, 2016 (45).</i>	<p>- Ensaio Clínico Randomizado.</p> <p>- <b>Critérios de inclusão:</b> crianças de 3 meses a 16 anos de idade com ITP recentemente diagnosticada, contagem de plaquetas &lt; <math>20 \times 10^9/L</math> e sangramento leve a moderado.</p> <p>- <b>Objetivo:</b> avaliar a eficácia de imunoglobulina IV vs. observação em crianças com ITP recentemente diagnosticada.</p>	<p>- <b>Número de participantes:</b> 200.</p>	<p>- 109 pacientes do sexo masculino e 91 do sexo feminino.</p>	<p>- <b>Intervenção:</b> infusão de 0,8 g/kg de imunoglobulina IV.</p> <p>- <b>Controle:</b> observação e tratamento somente em caso de sangramento grave.</p> <p>- 100 pacientes randomizados para receber imunoglobulina e 100 para observação.</p> <p>- <b>Tempo de acompanhamento:</b> 12 meses.</p>	<p>- <b>Primário:</b> - Evolução para ITP crônica (contagem de plaquetas &lt; <math>100 \times 10^9/L</math> em 12 meses).</p> <p>- <b>Secundários:</b> - Taxas de recuperação e de resposta. - Preditores de recuperação e de resposta.</p>



<p><i>Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura, 2013 (48).</i></p>	<p>- Ensaio Clínico Randomizado.</p> <p>- <b>Critérios de inclusão:</b> Crianças recentemente diagnosticadas com ITP aguda, com menos de 20.000/mm<sup>3</sup> plaquetas, Coombs(-) e Rh (+).</p> <p>- <b>Objetivo:</b> avaliar a eficácia, custo e efeitos da imunoglobulina anti-D, metilprednisolona e imunoglobulina IV no desenvolvimento de doença crônica nas crianças Rh(+) com ITP aguda.</p>	<p>- <b>Número de participantes:</b> 60.</p>	<p>- 33 pacientes do sexo masculino e 27 do sexo feminino.</p> <p>- Idade média: 6,74 (± 3,6 anos).</p>	<p>- <b>Intervenção/controle:</b> anti-D 50 ug/kg IV dose única; metilprednisolona 2mg/kg/dia VO divididos em 3 doses durante 3 semanas com redução posterior de 25% cada 5 dias; imunoglobulina IV 0,4mg/kg/dia por 5 dias.</p> <p>- os 60 pacientes foram randomizados em 3 grupos de 20 pacientes cada.</p> <p>- <b>Tempo de acompanhamento:</b> os pacientes foram seguidos por pelo menos 12 meses.</p>	<p>- Eficácia</p> <p>- Custo</p> <p>- Efeitos</p>
<p><i>A comparison of intravenous immunoglobulin (2g/kg totally) and single doses of anti-D immunoglobulin at 50µg/kg, 75µg/kg in newly diagnosed children with idiopathic thrombocytopenic purpura: Ankara hospital experience, 2013 (49).</i></p>	<p>- Ensaio Clínico Randomizado.</p> <p>- <b>Critérios de inclusão:</b> pacientes entre 1-18 anos portadores de ITP sem tratamento prévio e com plaquetas &lt; 20x10<sup>9</sup>/L.</p> <p>- <b>Objetivo:</b> comparar a eficácia da imunoglobulina IV a doses padrões e maiores de imunoglobulina anti-D IV.</p>	<p>- <b>Número de participantes:</b> 78.</p>	<p>- 48 pacientes do sexo feminino e 30 do sexo masculino.</p> <p>- Idade média: 91,5 ± 50 meses (11-180 meses).</p>	<p>- <b>Intervenção/controle:</b> anti-D IV 50 ucg/kg, dose única; anti-D IV 75 ucg/kg, dose única; imunoglobulina IV 400 mg/kg/dia, 5 dias (dose total 2 g/kg).</p> <p>- 19 pacientes randomizados para receber anti-D IV 50 ucg/kg, 20 para anti-D IV 75 ucg/kg e 39 para 400 mg/kg/dia.</p>	<p>- Eficácia.</p> <p>(</p> <p>a</p> <p>e</p> <p>c</p> <p>u</p> <p>-</p> <p>s</p> <p>4</p> <p>g</p> <p>u</p>
<p><i>Comparison between IV immune globulin (IVIG) and anti-D globulin for treatment of immune thrombocytopenia: a</i></p>	<p>- Ensaio Clínico Randomizado.</p> <p>- <b>Critérios de inclusão:</b> crianças de 1-15 anos de idade portadoras de</p>	<p>- <b>Número de participantes:</b> 60.</p>	<p>- 47 pacientes com ITP aguda e 13 com ITP crônica.</p> <p>- Idade média em</p>	<p>- <b>Intervenção:</b> 1-50 ug/kg de imunoglobulina anti-D, infundida por 15 minutos.</p>	<p>- Eficácia.</p> <p>- Taxa de resposta.</p> <p>- Segurança.</p> <p>-</p> <p>I</p> <p>au</p> <p>m</p> <p>si</p> <p>76</p>



<p><i>randomized open-label study, 2016 (27).</i></p>	<p>trombocitopenia imune aguda ou crônica, virgens de tratamento ou tratadas com anti-ID ou IVIG há menos de 3 semanas.</p> <p>- <b>Objetivo:</b> comparar o efeito da imunoglobulina IV (IVIG) e da anti-D globulina (anti-D) para o tratamento da trombocitopenia imune (ITP) em crianças.</p>		<p>anos: grupo IVIG 5,3±1,5, grupo anti-D 5,2±1,7.</p> <p>- Grupo IVIG: 60% masculino, 40% feminino.</p> <p>- Grupo anti-D 36,6% masculino, 63,4% feminino.</p> <p>- Plaquetas basais: grupo IVIG 13300±5454, grupo anti-D 15000±5135.</p>	<p>- <b>Controle:</b> 1 g/kg IVIG, infundida por 8 horas.</p> <p>- 30 pacientes randomizados para receber anti-D e 30 para receber IVIG.</p> <p>- <b>Tempo de acompanhamento:</b> 14 dias.</p>	
<p><i>A Randomized Trial of Daily Prednisone versus Pulsed Dexamethasone in Treatment-Naïve Adult Patients with Immune Thrombocytopenia: EIS 2002 Study, 2016 (75).</i></p>	<p>- Ensaio Clínico Randomizado.</p> <p>- Critérios de inclusão: pacientes com idade superior a 18 e inferior a 50 anos com primeiro episódio de ITP.</p> <p>- Objetivo: comparar o uso de prednisona diária com subsequente redução da dose vs. dexametasona pulsada.</p>	<p>- Número de participantes: 26 pacientes foram recrutados, sendo 4 excluídos devido a efeitos adversos ou violação de protocolo (3 no braço prednisona e 1 no braço dexametasona).</p>	<p>- 19 pacientes com ITP primária e 3 com ITP secundária.</p> <p>- 9 do sexo feminino e 13 do sexo masculino.</p>	<p>- <b>Intervenção:</b> <b>pulsoterapia com dexametasona, 6 ciclos de 3 semanas (0,6 mg/kg/dia, dias 1-4).</b></p> <p>- <b>Controle:</b> <b>prednisona diária (1-2 mg/kg/dia por 2-4 semanas com subsequente redução da dose).</b></p> <p>- <b>Todos os pacientes</b></p>	<p>- Primário: - Duração da remissão (plaquetas <math>\geq 50 \times 10^9 /l</math>).</p> <p>- Secundários: - Taxa de resposta. - Remissão completa (plaquetas <math>\geq 150 \times 10^9 /l</math>). - Dose equivalente cumulativa de</p>



				<p>receberam prednisona 1 mg/kg/dia na primeira semana para confirmar o diagnóstico e identificar pacientes com ITP secundária.</p> <p>- A população analisada por intenção de tratar incluiu 26 pacientes, e a analisada por protocolo incluiu 22 pacientes (9 no grupo prednisona e 13 no dexametasona, tendo 7 pacientes com ITP primária no grupo prednisona e 12 no grupo dexametasona).</p> <p>- Tempo de acompanhamento: média de 46 meses (17-148).</p>	<p>cortisol.</p> <p>- Eventos adversos.</p>
<p>- Idade média no grupo HD-DXM: 43 anos (18-73); grupo PDN: 44 anos (18-75).</p>	<p><b>- Intervenção:</b> pulsoterapia com dexametasona, 40mg/dia por 4 dias. Dose adicional se no sétimo dia plaquetas &lt; 30x10<sup>9</sup>/L.</p> <p><b>- Controle:</b> prednisona VO, 1 mg/kg/dia por 4 semanas com subsequente redução gradual da dose durante 4-6 semanas até 15mg/dia.</p> <p>- 95 pacientes receberam HD-DXM e</p>	<p><b>- Primários:</b> - Resposta inicial (plaquetas ≥ 30x10<sup>9</sup>/L e pelo menos aumento de 2x a contagem basal de plaquetas, com ausência de sangramento). - Resposta sustentada (plaquetas &gt; 30x10<sup>9</sup>/L sem sangramento e sem necessidade de tratamento adicional para ITP por 6 meses após</p>	<p>- Maior número de respostas completas (50,5% vs. 26,8%, p=0,001) e menor tempo de resposta (p&lt;0,001) com HD-DXM.</p> <p>- HD-DXM resultou em maior incidência de resposta inicial (82,1% vs. 67,4%, p=0,044).</p> <p>- Resposta sustentada sem diferenças significativas entre os grupos.</p> <p>- Sangramento foi melhor controlado no grupo HD-DXM, com menos eventos (12 vs 25, p=0,028) e com menores escores de sangramento (P=0,030).</p> <p>- Efeitos colaterais foram mais</p>	<p>- Ensaio aberto.</p>	



	97 PDN.  - <b>Tempo de acompanhamento:</b> 12 meses.	a resposta inicial).  - <b>Secundários:</b> - Escores de sangramento. - Tempo de resposta (tempo entre o início do tratamento até alcançar resposta completa ou resposta). - Duração da resposta (tempo desde o alcance da resposta completa ou resposta até a perda da resposta, com queda de plaquetas abaixo de $30 \times 10^9/L$ ou sangramento). - Efeitos adversos.	frequentes no grupo prednisona, especialmente aparência cushingoide e aumento de peso em > 10% dos pacientes.	
--	--	--	---	--