



PROTOCOLO CLÍNICO E
DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA
PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA
IDIOPÁTICA

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA

BRASÍLIA – DF
2020



2020 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: www.saude.gov.br/bvs.

Tiragem: 1ª edição – 2020 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: <http://conitec.gov.br/>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê gestor:

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES

Grupo elaborador:

Bárbara Corrêa Krug - HAOC
Beatriz Antunes de Mattos - HAOC
Candice Beatriz Treter Gonçalves – HAOC
Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber - HAOC
Haliton Alves de Oliveira Junior - HAOC
Paulo Dornelles Picon - HAOC
Camila Francisca Tavares Chacarolli – CPCDT/DGITIS

Revisão:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Sarah Nascimento Silva – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Projeto gráfico:

Gustavo Veiga e Lins

Projeto de Diagramação:

Fiocruz Brasília – Projeto ‘Apoio ao aprimoramento da gestão de tecnologias no SUS por meio da plataforma de tradução, intercâmbio e apropriação social do conhecimento’, financiado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), através do Termo de Execução Descentralizada nº 43/2016.

Coordenação-geral do projeto de diagramação:

Jorge Otávio Maia Barreto

Coordenação dos subprojetos de diagramação:

Everton Nunes da Silva
Maria Sharmila Aline de Sousa
Viviane Cássia Pereira

Supervisão:

Clementina Corah Lucas Prado – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Maria Inez Pordeus Gadelha – SAES/MS
Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE

Normalização:

Isabella Maria Silva Barbosa – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde.

– Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

44 p.

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas compreende o conteúdo da Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 9, de 31 de julho de 2019.

Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_purpura_trombocitopenica.pdf

ISBN 978-85-334-2809-6

1. Protocolos clínicos. 2. Purpura trombocitopênica idiopática. 3. Plaquetas. I. Título.

CDU 616-008.852

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0184

Título para indexação:

Clinical Practice Guidelines Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	4
2	CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)	6
3	DIAGNÓSTICO	6
4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	7
5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	8
6	CASOS ESPECIAIS	8
	6.1 SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA	8
	6.2 PTI NA GESTAÇÃO	9
7	TRATAMENTO	10
	7.1 CRIANÇAS E ADOLESCENTES	11
	7.1.1 Corticosteroides	11
	7.1.2 Imunoglobulina Humana Intravenosa	12
	7.1.3 Imunoglobulina anti-D	13
	7.1.4 Esplenectomia	13
	7.2 ADULTOS	14
	7.2.1 CORTICOSTEROIDES	14
	7.2.2 Imunoglobulina humana intravenosa	15
	7.2.3 Imunoglobulina anti-D	16
	7.2.4 Esplenectomia	16
	7.3 DOENÇA REFROTÁRIA	17
	7.4 FÁRMACOS	19
	7.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO	20
	7.5.1 Doença inicial	20
	7.5.2 Doença refratária	21
	7.5.3 Situações de emergência (ver item 6.1)	22
	7.6 TEMPO DE TRATAMENTO	22
	7.7 BENEFÍCIOS ESPERADOS	22
8	MONITORIZAÇÃO	23
9	REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR	25
10	TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER	25
	REFERÊNCIAS	26
	APÊNDICE – METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA	31
	ANEXO - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE	42

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 devido ao reconhecimento da patogênese imunológica e pelo fato de muitos pacientes não apresentarem púrpura ou manifestações de sangramento na sua vigência. É uma doença geralmente benigna e de causa desconhecida, que se caracteriza por trombocitopenia (baixas contagens de plaquetas). Pode ser classificada, de acordo com a faixa etária acometida, como infantil ou adulta, e quanto ao tempo de evolução da doença (1).

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

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

O **Quadro 1** resume a classificação da PTI.

Quadro 1 – Classificação da PTI

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 medicamento.

Fonte: Adaptado de Kistangari G, McCrae KR¹.

A PTI é uma das causas mais comuns de plaquetopenia em crianças, com uma incidência anual em torno de 4,1 a 9,5 casos por 100 mil crianças, com maior número de casos entre 1 e 5 anos de idade e leve predomínio no sexo masculino, enquanto a distribuição entre sexos é igual em adolescentes (1). Dados de estudos epidemiológicos internacionais com adultos fornecem uma estimativa de incidência de 1,6 a 2,7 casos por 100 mil adultos e uma prevalência de 9,5 a 23,6 casos por 100 mil pessoas/ano, com predominância do sexo feminino e

aumento desses parâmetros conforme a idade (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, sendo então destruídas, o que acarre-

ta um menor tempo de vida médio plaquetário e, conseqüentemente, 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 histórico de processo infeccioso viral nas semanas anteriores ao início do quadro. Os sangramentos incluem petéquias, equimoses, sangramento mucoso (gengival, nasal, do trato urinário e digestivo) e dependem das contagens de plaquetas, sendo mais comuns e clinicamente significativos quando estão abaixo de $20.000/\text{mm}^3$, mas sobretudo abaixo de $10.000/\text{mm}^3$. A ocorrência de sangramento intracraniano, complicação grave e potencialmente fatal, é rara em crianças, ocorrendo em cerca de 0,5% dos casos, em geral com plaquetas abaixo de $20.000/\text{mm}^3$ (3,5).

Cerca de 70% das crianças acometidas apresenta a forma recentemente diagnosticada e autolimitada da doença, definida como a recuperação das contagens de plaquetas (acima de $150.000/\text{mm}^3$) em até seis 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 no longo prazo.

Na população adulta, ao contrário, as remissões espontâneas são infrequentes, ocorrendo em menos de 10% dos casos. A apresentação clínica caracteriza-se comumente pela presença de petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia e menorragia, sendo me-

nos frequentes o sangramento do trato gastrointestinal e genituritário, e raramente há sangramento intracraniano. A gravidade dos sintomas também está associada com a contagem de plaquetas (1,3), sendo maior quando em níveis abaixo de $10.000/\text{mm}^3$.

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 encontrada na 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 deste decorrentes, como efeitos adversos, pode ser até maior do que o sangramento (5).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da púrpura trombocitopênica idiopática. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

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/mm³) isolada, sem alterações nas outras séries do hemograma e no esfregaço de sangue periférico;

- ausência de outras condições clínicas que cursam com trombocitopenia, como infecções, doenças autoimunes, neoplasias, efeitos adversos de medicamentos, entre outras.

As causas mais comuns de trombocitopenia constam do **Quadro 2**.

Quadro 2 – Causas comuns de trombocitopenia

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

Atualmente inexistente exame laboratorial específico para o diagnóstico de PTI, 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* pode ser realizada para investigar essa 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 a medicamentosa, devida a doenças mieloproliferativas e deficiências imunes. Além disso, deve-se avaliar a medula óssea (obtida por biópsia e aspirado) sempre que houver suspeita de neoplasias ou mielodisplasia como causa de plaquetopenia, assim como quando houver anemia ou leucopenia associadas à plaquetopenia (1,10,11).

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

presença de PTI grave;

contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³; ou

contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm³ na presença de sangramento.

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

presença de PTI grave ou com contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³ de forma persistente, por pelo menos três meses;

ausência de resposta aos corticosteroides e imunoglobulina humana intravenosa (IVIg); e

ausência de resposta ou contraindicação a esplenectomia.

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

contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³ de forma persistente por pelo menos 12 meses após o diagnóstico;

ausência de resposta aos corticosteroides e IVIg; e

ausência de resposta ou contraindicação a esplenectomia.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com outras causas de plaquetopenia. Do mesmo modo, a intolerância medicamentosa ou a contraindicação de um ou mais medicamentos preconizados excluem o paciente de seus respectivos usos.

6 CASOS ESPECIAIS

6.1 Situações de emergência

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

O tratamento é baseado em consenso internacional e em opinião de especialistas, consistindo de (10,12,13):

- transfusões de plaquetas com ou sem IVIg: recomenda-se quantidade três vezes maior do que a usual, em vista da destruição rápida das plaquetas que ocorre na PTI (3 unidades para cada 10 kg);
- corticosteroide em altas doses: 15 mg/kg a 30 mg/kg de metilprednisolona por três dias em crianças e 1 g/dia por três dias em adultos; ou
- IVIg: 0,8 g/kg a 1 g/kg por um a dois dias (repete-se a dose no segundo dia se a contagem de plaquetas permanecer abaixo de 50.000/mm³).
- Em casos selecionados, se necessário é possível combinar tratamentos e adicionar a transfusão de plaquetas (10,13).

6.2 PTI na gestação

O diagnóstico de PTI da gestante é essencialmente o mesmo 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) (10).

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 de 0,1 a 1 a cada 1.000 gestantes. Mulheres com diagnóstico prévio podem apresentar exacerbação ou recidiva da doença durante a gravidez, e um terço dessas mulheres pode necessitar de tratamento. Há menos sangramentos em pacientes com PTI durante a gestação pelo estado pro-coagulante presente (aumento nos níveis de fibrinogênio, fator VIII e fator von Willebrand; fibrinólise suprimida; e uma redução na atividade da proteína S) quando comparado com mulheres não grávidas (1,10). A trombocitopenia gestacional é definida por contagens de plaquetas acima de $70.000/\text{mm}^3$, e raramente causa sangramentos significativos. A doença inicia usualmente no terceiro trimestre e resolve-se após o parto (14).

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

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 na continuação, de plaquetas no periparto. Nos

dois primeiros trimestres, o tratamento é iniciado quando a paciente é sintomática, se as plaquetas forem inferiores a $20.000/\text{mm}^3$ e $30.000/\text{mm}^3$ ou para aumentar as plaquetas para um nível seguro para procedimentos. Pacientes com níveis de $20.000/\text{mm}^3$ a $30.000/\text{mm}^3$ 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 (10,15). No momento do parto, seja por via vaginal ou cesárea, devem ser mantidas, idealmente, contagens de plaquetas acima de $50.000/\text{mm}^3$, 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 nível de $75.000/\text{mm}^3$, no mínimo. Os hematologistas preconizam que níveis de pelo menos $50.000/\text{mm}^3$ são adequados para a cesárea (11).

O tratamento da gestante com PTI é similar ao de adultos, recomendando-se então que seja instituído apenas quando houver indicação materna (nível de plaquetas $<20.000/\text{mm}^3$ - $30.000/\text{mm}^3$). O tratamento é iniciado com corticosteroide e IVIg na primeira linha, utilizando prednisona em baixas doses (10 mg/dia a 20 mg/dia). Essa dose é ajustada até a dose mínima que resulte em contagem de plaquetas hemostaticamente efetiva, e sua diminuição deve ser realizada lentamente. No curto prazo, o medicamento é efetivo e seguro.

Na presença de sangramentos significativos, contra-indicação ou ausência de resposta aos corticoides, a IVIg deve ser considerada. Esta é bem tolerada e pode ser repetida para prevenir hemorragias ou manter contagem segura de plaquetas para o parto (10). Uma combinação desses medicamentos pode ser administrada para as pacientes refratárias nas semanas ante-

riores ao parto. Já a metilprednisolona pode ser administrada em altas doses (1.000 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 a contagem de plaquetas após o parto (10,16).

A PTI neonatal de mães com a doença é responsável por apenas 3% de todos os casos de trombocitopenia pós-parto e raramente precisa ser tratada, contudo pode durar vários meses e requer monitorização em longo prazo.

Revisões mais recentes sugerem que a mortalidade neonatal de mães com PTI é menor que 1%. A trombocitopenia grave em neonatos (plaquetas < 50.000/mm³) ocorre em torno de 8,9% a 14,7%, enquanto que a hemorragia intracraniana ocorre em 0% a 1,5% daqueles com trombocitopenia¹⁰.

7 TRATAMENTO

O objetivo da terapia para PTI é reduzir o risco de sangramento clinicamente relevante. Assim, a necessidade de intervenção é guiada por sintomas de sangramento e contagem de plaquetas (inferior a 20.000/mm³). A escolha da terapia depende da rapidez com que a contagem de plaquetas precisa ser aumentada e dos diferentes perfis de toxicidade das terapias disponíveis (12).

O tratamento convencional da PTI em crianças começa com a observação clínica e laboratorial (contagem de plaquetas), uma vez que 80% delas melhoram espontaneamente, ou seja sem tratamento, em até seis meses. A mesma conduta é adotada com adultos, desde que não haja sangramentos. No entanto, a maioria dos adultos necessita de tratamento (11).

A história natural de PTI em adultos é diferente da forma infantil, sendo crônica em

Para os casos de 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/mm³ ou ocorrerem hemorragias, a aplicação de dose única de IVIg 1mg/kg é recomendada, pois produz resposta rápida. Algumas vezes, uma segunda dose de IVIg é necessária em quatro a seis semanas após o nascimento. As hemorragias com risco de vida, por sua vez, devem ser tratadas com transfusão de plaquetas combinada com IVIg (10).

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).

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 na da forma adulta.

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

7.1 Crianças e adolescentes

A observação clínica é sugerida atualmente como o tratamento mais adequado para crianças e adolescentes com quadro agudo de PTI. Múltiplos fatores devem nortear a decisão de tratar ou não a doença nesses pacientes, incluindo ocorrências sangramento, contagem de plaquetas, fatores psicossociais, estilo de vida e autoimagem. 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 pacientes sem indicação de tratamento, deve-se esclarecer o risco substancial de hemorragias graves, sendo estas mais prováveis quando o nível de plaquetas for inferior a $10.000/\text{mm}^3$ (10,20,21).

Entre os argumentos que sustentam a observação clínica destaca-se o fato de que a maioria das crianças (80%) recupera-se completamente de um quadro agudo de PTI, independentemente da realização de qualquer tratamento em até seis meses após o diagnóstico, assim como devido à ausência de sangramentos significativos, mesmo com contagens de plaquetas inferiores a $10.000/\text{mm}^3$ (10,22-24).

Por outro lado, o tratamento medicamentoso eleva a contagem de plaquetas rapidamente, com potencial redução do período sob risco de sangramentos relevantes (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 apresentem apenas manifestações cutâneas, como petéquias e hematomas. Os pacientes devem ser alertados a observar quaisquer sinais de sangramentos e contatar a equipe médica nesses casos.

Além disso, deve-se recomendar restrição apenas de atividades físicas, sobretudo os es-

portes de contato, e de medicamentos com atividade antiplaquetária (por exemplo, ácido acetil salicílico e anti-inflamatórios não esteroides).

A maioria dos pacientes são tratados em ambulatório, com visitas semanais, no mínimo. As hospitalizações são indicadas em caso de hemorragias clinicamente significativas (10,21), e o tratamento da PTI inclui medicamentos, como corticosteroides, imunoglobulinas (IVIg e anti-D) e esplenectomia (11,21).

Um 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, entretanto, promove um aumento mais rápido de plaquetas (21).

7.1.1 Corticosteroides

Existem diferentes esquemas de tratamento com glicocorticoides para crianças com PTI; todavia indica-se o uso de corticoides como primeira linha de tratamento e pelo menor tempo possível (10,21).

A dose de prednisona de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia é efetiva para induzir a resposta nas crianças, podendo ser usada por 4 a 21 dias, dependendo da velocidade de resposta desejada. Doses maiores (4 mg/kg/dia) por três a quatro dias mostraram-se efetivas em 72% a 88% das crianças em até 72 horas (10,21).

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, a qual não se manteve nos demais momentos de avaliação.

Em outro estudo, Sartorius e colaboradores (30) compararam o uso de prednisolona (60

mg/m²/dia) com o de placebo por 21 dias e observaram uma redução significativa do período de plaquetopenia com o emprego do corticosteroide. Já 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, sem evidência de 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). Além disso, há possibilidade de aumento de pressão e de metrorragia.

Prednisona e metilprednisolona estão indicadas no tratamento inicial de crianças com sangramentos sem repercussão clínica significativa, como petéquias, púrpura, epistaxe e gengivorragia leves (32).

Para crianças com PTI persistente ou crônica, o objetivo é manter a contagem de plaquetas em níveis que controlem a homeostase com o medicamento de primeira linha, minimizando o uso de corticoides por tempo prolongado. Dexametasona (de 28 mg/m²/dia a 40 mg/m²/dia) pode ser utilizada para casos refratários, com resposta em 86% dos pacientes e com 67% destes atingindo níveis de plaquetas de pelo menos 50x10⁹/L por uma média de 26 meses. No entanto, os efeitos adversos são significativos (insônia, agressividade, perda de concentração). Como alternativa ao uso de IVIg, também pode ser usada metilprednisolona em doses altas em um curso de sete dias, começando com 30 mg/kg/dia por três dias, seguido de 20 mg/kg/dia nos dias restantes (10).

7.1.2 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 na meta-análise realizada por Beck e colaboradores (44). Essa meta-análise incluiu dez ensaios clínicos randomizados que compararam o uso IVIg ao 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/mm³ após 48 horas do início do tratamento. Os desfechos secundários foram desenvolvimento de PTI crônica (definida como contagem de plaquetas abaixo de 150.000/mm³ após seis meses), presença de sangramento intracraniano e mortalidade (44).

Dos dez estudos incluídos na meta-análise, seis 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 comparação ao que recebeu corticosteroide, com um número necessário para tratar (NNT) de cinco pacientes. Análises de subgrupo, contudo, sugerem que esse benefício seja independente do esquema 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 nove estudos. Dados referentes a sangramento intracraniano e morte estavam disponíveis para 586 pacientes (nove estudos), tendo ocorrido dois casos de sangramento intracraniano no grupo que recebeu corticosteroide, com relato de boa recuperação ao evento, e um episódio entre os pacientes que receberam imunoglobulina humana, representando o único óbito identificado (44).

Um 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 em relação à observação criteriosa, encontrando taxas de PTI crônica em 10,2% e 10,4%, respectivamente (45).

Já 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 que apresentaram sangramento grave. A taxa de resposta em 24 horas, definida como plaquetas $> 50.000/\text{mm}^3$, foi significativamente maior na terapia combinada (77% vs 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 mg/kg a 1 mg/kg, podendo ser repetida conforme contagem de plaquetas. A resposta acontece entre um e dois dias. Nos casos com sangramento grave e situações de risco, recomenda-se a associação com alta dose de metilprednisolona ou transfusão de plaquetas (10).

Os efeitos adversos mais comuns da imunoglobulina convencional incluem náusea, vômitos, cefaleia, febre e neutropenia (10).

7.1.3 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 dois 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 sete 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 a 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 (1g/kg por dois 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 a compararem esses 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 Protocolo.

7.1.4 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 e benefício de proceder-se à 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 considerados (10,32).

Inexiste consenso sobre o momento ideal para indicar a esplenectomia, sendo este postergado tanto quanto possível – as principais diretrizes recomendam aguardar, se possível, 12 meses após o diagnóstico. Idealmente 15 dias antes do procedimento, indica-se a vacinação contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* e *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C. A contagem plaquetária deve estar acima de 50.000/mm³ para realização do procedimento, sendo frequentemente indicado uso de imunoglobulina humana ou corticosteroides para elevação da contagem plaquetária no período pré-operatório (32).

7.2 Adultos

O estudo que avaliou os desfechos em longo prazo de adultos com PTI concluiu que a mortalidade dos pacientes não diferiu da encontrada na população geral (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/mm³ a 50.000/mm³) e assintomática tendem a ter um curso benigno da doença, sem necessidade de tratamento (8,51). Estima-se que somente 20% desse grupo necessitará de algum tipo de tratamento nos anos seguintes. Tais dados sugerem que o tratamento medicamentoso deve ser reservado apenas para pacientes com trombocitopenia grave (abaixo de 20.000 plaquetas/mm³) ou àqueles com sangramentos associados à trombocitopenia (abaixo de 50.000/mm³).

7.2.1 Corticosteroides

Não foram localizados estudos randomizados comparando a eficácia dos corticosteroides em adultos com PTI; portanto o benefício obtido em crianças foi, por analogia, estendido aos adultos. Da mesma maneira que na forma infantil da doença, diversos esquemas de administração estão disponíveis, sem evidência clara de superioridade de um agente sobre os demais. Os corticoides compreendem o tratamento padrão inicial dos adultos e reduzem o sangramento independentemente da elevação das plaquetas, por efeito direto nos vasos sanguíneos. No entanto, seus efeitos adversos aparecem rapidamente e causam complicações, sobrepujando os benefícios ao longo do tempo (10).

A prednisona é a linha inicial de terapia, com dose que varia de 0,5 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia, até que as plaquetas aumentem para $\geq 30\text{-}50 \times 10^9/\text{L}$, por duas a quatro semanas. Para evitar complicações, tenta-se diminuir a dose tão logo haja melhora no nível de plaquetas, suspendendo após resposta ou em até quatro semanas em pacientes não responsivos. Inicialmente, a resposta ocorre em 70% a 80% dos pacientes. Ademais, a duração sustentada da resposta é incerta, estimando-se sobrevida livre da doença em 13% a 15% dos casos (11).

O uso de dexametasona manifesta alta resposta inicial e efeito sustentado substancial, sendo recomendada posologia ambulatorial de 40 mg/dia por quatro dias consecutivos, produzindo resposta em até 90% dos pacientes com PTI recentemente diagnosticada. Os relatos de taxas de resposta sustentada ficam em torno de 50% a 80% em dois a cinco anos de seguimento (10). Tal posologia foi avaliada em dois ensaios clínicos randomizados comparada à prednisona em adultos com primeiro episódio de PTI. A resposta inicial foi maior no grupo de dexametasona 82,1% x 67,4%,

com resposta completa de 50,5% x 26,8% (46). O controle de longo prazo em um ano foi maior no grupo que usou dexametasona 77% x 22%. Essa dose pode ser repetida a cada 14 dias em 4 ciclos, produzindo resposta em 86% dos pacientes e tendo duração média de 8 meses em 74% (52). Portanto, a dexametasona está indicada para o tratamento inicial de adultos com plaquetopenia grave (abaixo de 20.000 plaquetas/mm³) assintomática ou com sangramentos sem repercussão clínica significativa, como petéquias, púrpura, epistaxe e gengivorragia leves.

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

7.2.2 Imunoglobulina humana intravenosa

Não foram identificados estudos randomizados comparando o uso de imunoglobulina humana com o de placebo no tratamento de adultos com PTI durante a busca realizada para elaborar este Protocolo. Estudos ao longo dos últimos 20 anos demonstram que o efeito de altas doses de IVIg é comparável ao dos corticoides, mas com resposta em menor tempo. A resposta para muitos dos pacientes acontece em 24 horas e, tipicamente, entre dois e quatro dias. Até 80% dos pacientes respondem inicialmente, e metade alcançou contagem de plaquetas normais. A duração da resposta sustentada é usualmente transitória, com as plaquetas voltando aos níveis pré-tratamento em duas a quatro semanas, podendo persistir por meses em alguns pacientes (11).

A comparação entre duas doses diferentes de IVIg (1 g/kg contra 2 g/kg, ambas em dois dias consecutivos) foi o propósito do ensaio clínico randomizado publicado por Godeau e co-

laboradores (53), envolvendo 18 adultos com PTI crônica, sem esplenectomia prévia, tendo como desfecho principal a contagem de plaquetas. A resposta seria considerada completa se a contagem estivesse acima de 150.000/mm³, e parcial se acima de 50.000/mm³. Todos os pacientes responderam inicialmente ao tratamento (resposta completa em 13 e parcial em 5), sem diferença entre os grupos. Porém, após 90 dias, as contagens plaquetárias de 11 pacientes retornaram a valores semelhantes aos registrados previamente, o que foi considerado falha do tratamento. Novamente, não houve diferença entre os grupos em relação à falha terapêutica, embora o pequeno número de pacientes limite maiores conclusões.

Em ensaio clínico randomizado, publicado por Jacobs e colaboradores (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 ambos, tendo como desfecho principal a contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³ em 43 adultos com PTI sem tratamento prévio. A imunoglobulina humana, combinada ou não ao corticosteroide, não demonstrou superioridade em relação à monoterapia com corticosteroide.

Diferentes doses de imunoglobulina humana (0,5 g/kg e 1 g/kg no dia 1) foram comparadas em ensaio clínico randomizado publicado por Godeau e colaboradores (55) envolvendo 37 adultos com PTI. A resposta era avaliada no dia 4, sendo considerados respondedores os pacientes com plaquetas acima de 80.000/mm³ e com pelo menos o dobro do valor inicial. A taxa de resposta foi significativamente maior no grupo que recebeu a dose de 1 g/kg (67% versus 24%; p=0,01). Não houve acompanhamento em longo prazo dos pacientes.

Os mesmos autores publicaram o maior ensaio clínico em adultos disponível, envolvendo 122 pacientes com PTI e contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³, sem tratamento

prévio (56). O estudo contou com um desenho 2x2, em que os pacientes eram randomizados inicialmente entre receber IVIg (0,7 g/kg/dia nos dias 1 a 3) ou metilprednisolona (15 mg/kg/dia nos dias 1 a 3). Os pacientes eram, em seguida, randomizados para receber prednisona (1 mg/kg/dia) ou placebo do dia 4 ao 21. O desfecho primário foi o número de dias com contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³. O grupo tratado com imunoglobulina humana apresentou um número de dias com contagens de plaquetas acima de 50.000/mm³ significativamente maior do que o que recebeu metilprednisolona. A taxa de resposta após três semanas foi semelhante entre os grupos (imunoglobulina *versus* metilprednisolona), mas o grupo da segunda randomização, que recebeu prednisona por via oral, alcançou número significativamente maior de respostas clínicas. Após um ano de acompanhamento, mais da metade dos pacientes foram considerados como falha terapêutica, sem diferença entre os grupos. Não ocorreram óbitos ou sangramentos importantes durante o período de acompanhamento.

O consenso atual é de que a dose de IVIg seja de 0,8 mg/kg a 1 mg/kg em aplicação única, havendo melhora rápida da contagem de plaquetas. Os efeitos adversos são cefaleia moderada (podendo também ser grave), neutropenia transitória, febre, *flushing*, fadiga, náusea, diarreia, alterações da pressão arterial, taquicardias e meningite asséptica. Insuficiência renal e trombose são efeitos adversos graves, mas raros (10,21).

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.

7.2.3 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), que teve como desfecho principal a necessidade de esplenectomia. O uso de imunoglobulina foi capaz de postergar a realização do procedimento em cerca de três meses, mas não reduziu o número absoluto de esplenectomias. Devido ao seu benefício clínico não significativo, não é recomendado uso em população específica (pacientes Rh-positivos, não esplenectomizados) e com contraindicações importantes (casos de anemia hemolítica autoimune) neste Protocolo (11,58).

7.2.4 Esplenectomia

Nos pacientes que apresentaram falha aos corticosteroides e à imunoglobulina humana, a esplenectomia é a opção terapêutica de escolha, sendo o método mais previsível para alcançar uma remissão durável. O fundamento terapêutico reside no fato de o baço ser o principal responsável pela destruição plaquetária, além de conter cerca de 25% da massa linfóide envolvida na produção de anticorpos. Também é o órgão mais importante para o desenvolvimento dos linfócito B e para a diversificação das células T. O procedimento é indicado para pacientes com sangramentos graves e opção terapêutica para a PTI crônica primária com necessidade de uso duradouro de corticosteroides (59).

Uma revisão sistemática avaliando a resposta terapêutica da esplenectomia na PTI crônica demonstrou taxas de sucesso em curto prazo (até 24 semanas) de 92% e, no longo prazo (5 anos), de 72% (60).

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

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

7.3 Doença refratária

O Comitê Internacional de Especialistas (2) sugere que pacientes refratários preencham dois critérios. Primeiro, falha após esplenectomia ou contra-indicação a esta e, segundo, apresentação de PTI grave (plaquetas <20.000/mm³), com sangramento suficiente para exigir tratamento ou com novo sangramento que requeira terapia adicional.

Uma proporção dos pacientes considerados refratários responde aos tratamentos de primeira linha (corticosteroides e imunoglobulina). Contudo, o uso crônico de corticosteroides ou repetidas doses de imunoglobulina expõem o paciente aos efeitos adversos desses medicamentos, com prejuízo em sua qualidade de vida (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 condutas terapêuticas. Foram incluídos na análise adultos (com mais de 16 anos) com PTI diagnosticada há pelo menos três meses submetidos a esplenectomia prévia e com plaquetometria abaixo de 50.000/mm³. Os autores concluíram que o nível de evidência sobre a eficácia de qualquer um dos tratamentos era muito limitado, reforçando a necessidade de realização de estudos randomizados. Apesar da ausência de superioridade definida entre os medicamentos avaliados, os com maior número de pacientes tratados e com respostas clínicas mais claramente definidas foram azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina.

A azatioprina foi o medicamento mais avaliado, com um total de 109 pacientes provenientes de 10 estudos observacionais diferentes, que, analisados conjuntamente, demonstraram haver resposta clínica completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 18 (17%), 51 (47%) e 40 (36%) indivíduos. Quando avaliado o subgrupo com contagens de plaquetas abaixo de 30.000/mm³ (n=53), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 66% e 19%. Já no subgrupo de pacientes com < 10.000 plaquetas/mm³ (n=16), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 75% e 25%, não havendo pacientes não respondedores nas séries relatadas (62).

A ciclofosfamida foi utilizada em 83 pacientes que preenchiam os critérios para inclusão na revisão sistemática. Esses pacientes eram oriundos de cinco estudos observacionais diferentes, que, analisados conjuntamente, demonstraram haver resposta clínica completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 22 (27%), 29 (35%) e 32 (38%) indivíduos. Os resultados não foram discriminados em relação ao uso oral ou intravenoso. Quando avaliado o subgrupo com contagens de plaquetas abaixo de 30.000/mm³ (n=28), as taxas de resposta parcial e comple-

ta 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 em um total de 90 pacientes, provenientes de 11 estudos observacionais diferentes, os quais demonstraram haver resposta clínica completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 1 (1%), 53 (59%) e 36 (41%) indivíduos, quando analisados conjuntamente. Ao avaliar os subgrupos de pacientes com contagens de plaquetas abaixo de $30.000/\text{mm}^3$ ($n=52$) e abaixo de $10.000/\text{mm}^3$ ($n=15$), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 71% e 93%. Não houve pacientes com resposta completa nesses subgrupos (62).

O uso de vincristina foi avaliado em 103 pacientes de 12 estudos observacionais diferentes, que, analisados conjuntamente, demonstraram haver resposta clínica completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 9 (9%), 46 (45%) e 48 (46%) indivíduos. Quando avaliados os subgrupos com contagens de plaquetas abaixo de $30.000/\text{mm}^3$ ($n=34$) e abaixo de $10.000/\text{mm}^3$ ($n=8$), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 50% e 63%. No subgrupo com contagens de plaquetas abaixo de $30.000/\text{mm}^3$, a taxa de resposta completa foi de 9% (62).

O estudo observacional publicado por Schiavotto e colaboradores (63) buscou avaliar a resposta a condutas de tratamento em pacientes com PTI refratária ou com contraindicação a esplenectomia e corticosteroides. Os pacientes foram alocados de forma não randomizada para receber alcaloides da vinca (19 pacientes), azatioprina (11 pacientes) ou danazol (17 pacientes), e as taxas de resposta foram, respectivamente, 63%, 45% e 56%, sem diferença significativa entre os grupos. Dois pacientes (18%) do grupo da azatioprina interromperam o tratamento em virtude de efeitos

adversos, quatro (21%) do grupo que recebeu alcaloides da vinca e um paciente (5,8%) do grupo tratado com danazol. Os autores concluíram que, apesar de eficácia semelhante, os efeitos adversos limitam o uso da vincristina.

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

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

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

Na atualização do presente Protocolo, foram avaliadas as inclusões dos medicamentos eltrombopague e romiplostin, dos quais somente o eltrombopague foi incorporado (69,70).

Recomenda-se que pacientes com PTI refratária sejam inicialmente tratados com azatioprina ou ciclofosfamida, tendo em vis-

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

7.4 Fármacos

Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg

Dexametasona: ampolas de 4 mg/mL e comprimidos de 4 mg

Metilprednisolona: ampolas de 500 mg

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

Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg

Azatioprina: comprimidos de 50 mg

Eltrombopague: comprimidos revestidos de 25 mg e 50 mg

Danazol: cápsulas de 100 mg e 200 mg

Vincristina: frasco-ampola de 1mg/mL

7.5 Esquemas de administração

7.5.1 Doença inicial

Prednisona

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

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

Dexametasona

Crianças e adolescentes: 20 mg/m²/dia (até 40 mg/dia), por via oral ou intravenosa, durante quatro a oito dias

Adultos: 40 mg/dia, por via oral ou intravenosa, durante quatro a oito dias

Metilprednisolona

Crianças e adolescentes: 30 mg/kg/dia, por via intravenosa, durante três dias

Adultos: 30 mg/kg/dia ou 1 g/dia, por via intravenosa, durante três dias

A administração intravenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação), da *Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS*.

Imunoglobulina humana intravenosa

Crianças e adolescentes: 0,8 g/kg a 1 g/kg por dia, por via intravenosa, durante um a dois dias (repetir no segundo dia se a plaquetometria estiver abaixo de 20.000 plaquetas/mm³)

Adultos: 1 g/kg por dia, por via intravenosa, durante um a dois dias (repetir no segundo dia se a plaquetometria estiver abaixo de 20.000 plaquetas/mm³)

7.5.2 Doença refratária:

Azatioprina

Crianças e adolescentes: 2 mg/kg/dia, por via oral, diariamente

Adultos: 150 mg/dia, por via oral, diariamente

Ciclofosfamida

Crianças, adolescentes e adultos: 50 mg/m² a 100 mg/m², por via oral, diariamente

Eltrombopague

Crianças acima de 6 anos, adolescentes e adultos: dose inicial de 50 mg, por via oral, uma vez ao dia. Ajustar dose para atingir contagem de plaquetas > 50.000/mm³ até dose máxima de 75 mg/dia. Para pacientes com ascendência asiática, incluindo aqueles com insuficiência hepática, a dose inicial deve ser de 25 mg, por via oral, uma vez ao dia

Danazol

Adultos: 400 mg/dia a 800 mg/dia, por via oral, diariamente

Vincristina

Crianças, adolescentes e adultos: 1,4 mg/m² (até a dose máxima de 2 mg), por via intravenosa, uma vez por semana, por quatro semanas consecutivas, a cada seis semanas

A administração intravenosa de vincristina é compatível 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.

7.5.3 Situações de emergência (ver item 6.1)

Metilprednisolona

Crianças e adolescentes: 15 mg/kg a 30 mg/kg durante três dias

Adultos: 1 g/dia por três dias

Imunoglobulina humana intravenosa: 0,8 g/kg a 1 g/kg por um a dois dias (repete-se a dose no segundo dia caso a contagem de plaquetas permaneça abaixo de 50.000/mm³)

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 a evitar o desenvolvimento de efeitos adversos. Assim, sua suspensão deve ser considerada se a contagem de plaquetas for acima de 30.000/mm³ e não ocorrerem novos sangramentos. Nessa situação, recomendam-se 14 a 21 dias de prednisona, 4 a 8 dias de dexametasona e 3 dias de metilprednisolona. Quando for necessário o uso mais prolongado de prednisona, a dose deve ser reduzida gradualmente até a suspensão definitiva.

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

Pacientes com PTI crônica e refratária deverão receber tratamento com cada medicamento por pelo menos oito semanas para que estes sejam adequadamente avaliados, recomendando-se a manutenção do uso enquanto houver resposta terapêutica. Em pacientes com contagem de plaquetas acima de 30.000/mm³ por mais de seis meses (dependendo do 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 contar com hemograma completo diariamente enquanto houver sangramento ativo ou a critério médico se as contagens de plaquetas estiverem abaixo de $10.000/\text{mm}^3$. Uma reavaliação clínica é sugerida após três semanas do quadro inicial, com nova contagem de plaquetas. Recomenda-se ainda uma avaliação entre três e seis meses com novo hemograma completo, a fim de identificar os eventuais casos que evoluirão para a forma crônica. Pacientes que desenvolverem essa forma deverão ser monitorizados do mesmo modo proposto para os adultos.

Os adultos devem ser monitorizados, inicialmente, com hemograma completo diariamente enquanto houver sangramento ativo ou a critério médico, se as contagens de plaquetas estiverem abaixo de $10.000/\text{mm}^3$. O hemograma com plaquetas deve ser repetido após três semanas e cerca de três a seis 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 aqueles que evoluírem para a forma crônica, sugere-se avaliação médica e hemograma com plaquetas a cada três ou quatro meses quando o quadro for estável e as contagens seguras (acima de 30.000 plaquetas/ mm^3) nos primeiros dois 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 de duas a três vezes por semana enquanto as plaquetas estiverem em contagens abaixo de

$10.000/\text{mm}^3$. Quando as contagens estiverem entre $10.000/\text{mm}^3$ e $20.000/\text{mm}^3$, o hemograma com plaquetas deve ser realizado semanalmente até que três contagens estáveis sejam obtidas, momento em que o exame pode ser espaçado para cada duas ou três semanas a critério médico. Quando as contagens estiverem acima de $20.000/\text{mm}^3$, o hemograma com plaquetas pode ser realizado inicialmente a cada quatro semanas, intervalo que pode ser ampliado para cada seis ou oito semanas após três medidas estáveis.

Deve ser realizada monitorização clínico-laboratorial adicional, independentemente do que foi referido para acompanhamento da doença, 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 contar com dosagem de aminotransferases/transaminases hepáticas (AST/TGO e ALT/TGP) a cada oito semanas. Se houver elevação dessas enzimas entre 3 e 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-se atentar para a ocorrência de leucopenia e neutropenia. Em pacientes com contagens de leucócitos entre $3.000/\text{mm}^3$ e $4.000/\text{mm}^3$, sugere-se observação com hemogramas pelo menos a cada duas semanas e, se houver persistência por quatro ou mais semanas, redução de 25% da dose. Se os leucócitos se situarem entre $2.000/\text{mm}^3$ e $3000/\text{mm}^3$ ou se os neutrófilos estiverem entre $1.000/\text{mm}^3$ e $1.500/\text{mm}^3$, sugere-se redução de 50% da dose. Se as contagens de leucócitos estiverem abaixo de $2.000/\text{mm}^3$ ou as de neutrófilos estiverem abaixo de $1.000/\text{mm}^3$, sugere-se a interrupção do uso do medica-

mento. Nos casos de suspensão, pode ser tentado o reinício com redução da dose em 50%, caso esta não tenha sido realizada previamente. Nos casos que necessitem de duas 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 duas semanas. Se a leucometria estiver entre 2.500/mm³ e 3.500/mm³, deve ser realizada redução da dose em 25%. Na ocorrência de leucometria entre 2.000/mm³ e 2.500/mm³, a redução da dose deve ser de 50%. O medicamento deve ser suspenso temporariamente se a contagem de leucócitos estiver abaixo de 2.000/mm³, devido ao 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 necessitem de duas ou mais suspensões por toxicidade, o medicamento deve ser interrompido de forma definitiva. Nesse cenário, a dosagem de creatinina deve ser realizada mensalmente.

Pacientes em uso de eltrombopague devem avaliar os níveis séricos de ALT/TGP, AST/TGO e bilirrubina antes de iniciarem o tratamento, a cada duas semanas durante a fase de ajuste da dose e mensalmente após o estabelecimento de uma dose estável. Deve-se realizar contagens de plaquetas uma vez por semana no primeiro mês de tratamento e, posteriormente, uma vez ao mês, até atingir a contagem > 50.000/mm³. Se as plaquetas persistirem < 50.000/mm³, é indicado aumentar a dose diária. Se contagem de plaquetas estiver entre 200.000/mm³ e 400.000/mm³, é indicado diminuir a dose em 25 mg/dia, avaliando novamente em duas semanas. Se a contagem de plaquetas for > 400.000/mm³, é necessário interromper o tratamento e reavaliar a contagem duas vezes por semana até atingir < 150.000/mm³, quando o paciente poderá reiniciar o tratamento com a menor dose di-

ária. A dose diária não pode ser maior que 75 mg, e caso o paciente não apresente resposta após quatro semanas, é indicado suspender o tratamento. Se houver necessidade, pode-se considerar diminuição da dose para 25 mg/dia em dias alternados. Monitorar as contagens de plaquetas sempre que a dose for ajustada, pelo menos uma vez por semana durante duas a três 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 (71).

Pacientes em uso de danazol deverão realizar provas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina) e perfil lipídico (colesterol total, DHL e triglicerídeos) mensalmente, nos primeiros três meses e, após, a cada seis meses, e ultrassonografia abdominal anualmente. Na ocorrência de elevações entre 3 e 5 vezes o valor da normalidade das aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP), a dose de danazol deve ser reduzida em 25%. Elevações superiores a 5 vezes o valor da normalidade requerem interrupção do medicamento e reinício com dose 50% menor. Pacientes que apresentarem alterações em dosagem de aminotransferases/transaminases devem ter seus níveis avaliados pelo menos a cada oito semanas até a estabilização. Alterações no perfil lipídico devem ser manejadas inicialmente 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 diagnosticada por meio de ultrassonografia abdominal deve acarretar suspensão imediata do uso de danazol.

Pacientes em uso de vincristina deverão realizar hemograma a cada seis semanas para avaliar a contagem de leucócitos. Para pacientes com contagens entre 3.000/mm³ e 4.000/mm³, sugere-se observação com hemogramas pelo menos a cada duas semanas e, se houver persistência por quatro ou mais semanas, redu-

ção da dose em 25%. Se a leucometria se situar entre 2.000/mm³ e 3.000/mm³ ou os neutrófilos encontrarem-se entre 1.000/mm³ e 1.500/mm³, sugere-se redução da dose em 50%. Nos casos em que a contagem de leucócitos for menor de 2.000/mm³ ou a de neutrófilos menor de 1.000/mm³, sugere-se a suspensão do uso do medicamento. Nos casos de suspensão, pode-se reiniciar o tratamento com redução da dose em 50% (se já não realizada previamente). Se forem necessárias duas ou mais suspensões por toxicidade, o medicamento deve ser interrompido de forma definitiva. Os pacientes de-

verão, ainda, ser monitorizados clinicamente, a cada seis semanas, em relação à ocorrência de neuropatia periférica. Pacientes que apresentarem neuropatia periférica sensitiva ou motora deverão ser monitorizados a cada três 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.

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

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.

REFERÊNCIAS

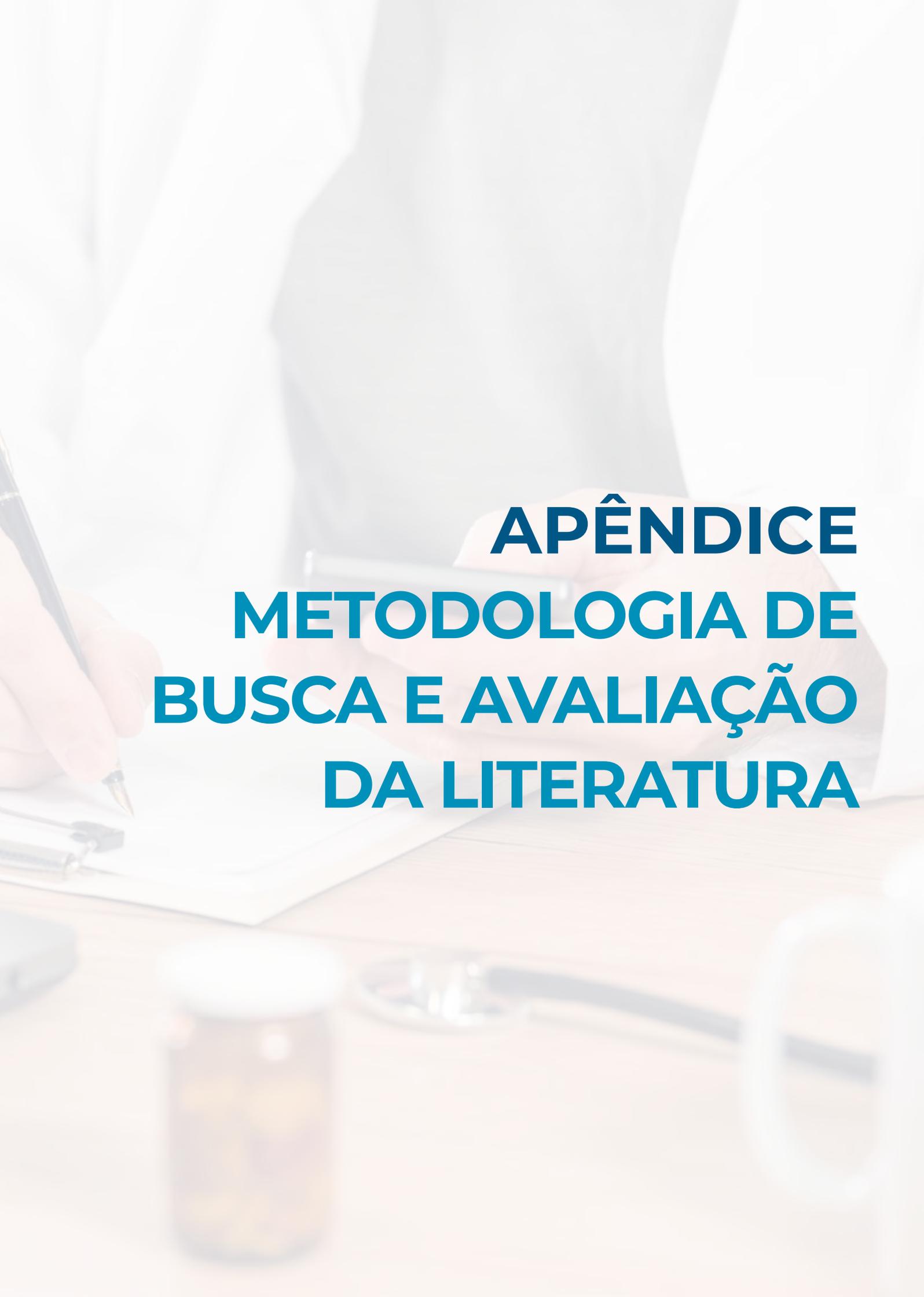
1. Kistangari G.; McCrae K. R. Immune thrombocytopenia. **Hematol Oncol Clin North Am.**, [s.l.], v. 27, n. 3, p. 495-520, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714309/>. Acesso em: 29 jul. 2020.
 2. Rodeghiero, F. *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. **Blood.** [s.l.], v. 113, n. 11, p. 2386-2393, Mar. 2009.
 3. Abrahamson, P. E. *et al.* The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. **Eur J Haematol.**, [s.l.], v. 83, n. 2, p. 83-89, 2009.
 4. Cooper, N.; Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. **Br J Haematol.**, [s.l.], v. 133, n. 4, p. 364-374, May 2006.
 5. Arnold, D. M. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.**, [s.l.], p. 237-42, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637728/>. Acesso em: 29 jul. 2020.
 6. Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? **Br J Haematol.**, [s.l.], v. 165, n.6, p. 756-767, Jun. 2014.
 7. Stasi, R. *et al.* Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **Am J Med.**, [s.l.], v. 98, n. 5, p. 436-442, May. 1995.
 8. Portielje, J. E. *et al.* Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. **Blood**, [s.l.], v. 97, n. 9, p. 2549-2554, May. 2001.
 9. George, J. N. **Immune thrombocytopenic (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis.** UPTODATE [Internet]. 2018.
 10. Provan, D. *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. **Blood**, [s.l.], v. 115, n. 2, p. 168-186, 2010.
 11. Arnold, D. M. Positioning new treatments in the management of immune thrombocytopenia. **Pediatr Blood Cancer**, [s.l.], v. 60, n. 1, p. 19-22, 2013.
 12. George, J. N. Immune thrombocytopenic in adults: initial treatment and prognosis. **UPTODATE** [Internet], [s.l.], mar. 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ityp-in-adults-initial-treatment-and-prognosis>. Acesso em: 11 mar. 2019.
 13. De Mattia, D. *et al.* Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. **Acta Haematol.**, [s.l.], v. 123, n. 2, p. 96-109, 2010.
 14. Townsley, D. M. Hematologic complications of pregnancy. **Semin Hematol.**, [s.l.], v. 50, n. 3, p. 222-231, Jul. 2013.
 15. Samuels, P. *et al.* Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. **N Engl J Med.**, [s.l.], v. 323, n. 4, p. 229-235, jul. 1990.
 16. Calderwood, C. Thromboembolism and thrombophilia in pregnancy. **Curr Obstet Gynaecol.**, [s.l.], v. 16, p. 321-326, Dec. 2006.
 17. Martí-Carvajal, A. J. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. **Cochrane Database Syst Rev.**, [s.l.], v. 7, n. 4, oct. 2009.
-

18. Christiaens, G. C, *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.**, [s.l.], v. 97, n. 10, p. 893-898, 1990.
 19. Do Nascimento, A. C. K. V. *et al.* Patterns of care and burden of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Brazil. **J Med Econ.**, [s.l.], v. 20, n. 8, p. 884-892, aug. 2017.
 20. Tarantino, M. D. The pros and cons of drug therapy for immune thrombocytopenic purpura in children. **Hematol Oncol Clin North Am.**, [s.l.], v. 18, n. 6, p. 1301-1314, dec. 2004.
 21. Santana, L. M. *et al.* Trombocitopenia autoimune em crianças: revisão das recomendações do último consenso. **Boletim Científico de Pediatria**, [s.l.], v. 2, n. 3, p. 77-82, 2013.
 22. Medeiros, D.; Buchanan, G. R. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. **Pediatr Clin North Am.**, [s.l.], v. 43, n. 3, p. 757-772, jun. 1996.
 23. Neunert, C. E. *et al.* Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. **Blood**, [s.l.], v. 112, n. 10, p. 4003-4008, nov. 2008.
 24. Rosthøj, S. *et al.* Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. **J Pediatr.**, [s.l.], v. 143, n. 3, p. 302-307, sep. 2003.
 25. Blanchette, V. *et al.* Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. **Lancet**, [s.l.], v. 344, n. 8924, p. 707-707, sep. 1994.
 26. Treutiger, I. *et al.* Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? **Arch Dis Child**, [s.l.], v. 92, n. 8, p. 704-707, aug. 2007.
 27. Eghbali, A. *et al.* Comparison between IV immune globulin (IVIG) and anti-D globulin for treatment of immune thrombocytopenia: a randomized open-label study. **Fundam Clin Pharmacol.** [s.l.], v. 30, n. 4, p. 385-389, aug. 2016.
 28. Chen, M. *et al.* Cost-effectiveness of treatment for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)--a systematic review. **J Int Med Res.**, [s.l.], v. 36, n. 3, p. 572-578, may, jun, 2008.
 29. Buchanan, G. R.; Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. **Am J Pediatr Hematol Oncol.**, [s.l.], v. 6, n. 4, p. 355-361, 1984.
 30. Sartorius, J. A. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. **Am J Pediatr Hematol Oncol.** [s.l.], v. 6, n. 2, p. 165-169, 1984.
 31. Bellucci, S. *et al.* Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. **Blood.** [s.l.], v. 71, n. 4, p. 1165-1169, apr. 1988.
 32. Loggetto, S. R. *et al.* 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.**, [s.l.], v. 35, n. 6, p. 417-427, 2013.
 33. Albayrak, D. *et al.* Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. **J Pediatr.** [s.l.], v. 125, n. 6, p. 1004-1007, dec. 1994.
-

34. Ancona, K. G. *et al.* Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* [s.l.], v. 24, n. 7, p. 540-544, oct. 2002.
 35. Benesch, M. *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.* [s.l.], v. 25, n. 10, p. 797-800, oct. 2003.
 36. Blanchette, V. S. *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.*, v. 123, n. 6, p. 989-995, dec. 1993.
 37. Erduran, E. *et al.* A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Pediatr.* [s.l.], v. 45, n. 4, p. 295-300, 2003.
 38. Fujisawa, K. *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.* [s.l.], v. 72, n. 3, p. 376-383, oct. 2000.
 39. Hedlund-Treutiger, I. *et al.* Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.*, [s.l.], v. 25, n. 2, p. 139-144, feb. 2003.
 40. Ozsoylu, S. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol.* [s.l.], v. 10, n. 4, p. 317-321, 1993.
 41. Rosthøj, S. *et al.* Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study Group. *Acta Paediatr.*, [s.l.], v. 85, n. 8, p. 910-915, aug. 1996.
 42. Shahgholi, E. *et al.* Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr.*, [s.l.], v. 75, n. 12, p. 1231-1235, dec. 2008.
 43. Tarantino, M. D. *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.*, [s.l.], v. 148, n. 4, p. 489-94, apr. 2006.
 44. Beck, C. E. *et al.* 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.*, [s.l.], v. 147, n. 4, p. 521-527, oct. 2005.
 45. Heitink-Polle, K. M. J. *et al.* Treatment with intravenous immunoglobulin does not prevent chronic immune thrombocytopenia in children: Results of a randomized controlled trial. *Blood.* [s.l.], v. 128, n. 22, p. 866, 2016.
 46. Carcao, M. *et al.* A randomized, doubleblinded, placebo controlled study of IVIG Vs. IVIG with high dose methylprednisolone in rapidly augmenting platelet counts in childhood ITP. *Blood.* [s.l.], v. 128, n. 22, p. 868, 2016.
 47. El Alfy, M. S. *et al.* Randomized trial of anti-D immunoglobulin versus low-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* [s.l.], v. 115, n. 1-2, p. 46-52, 2006.
 48. Celik, M. *et al.* Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*, [s.l.], v. 35, n. 2, p. 228-233, feb. 2013.
-

49. Alioglu, B. *et al.* 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 Coagul Fibrinolysis**, [s.l.], v. 24, n. 5, p. 505-509, jul. 2013.
 50. Papagianni, A. *et al.* Standarddose intravenous anti-D immunoglobulin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of newly diagnosed childhood primary immune thrombocytopenia. **J Pediatr Hematol Oncol.** [s.l.], v. 33, n. 4, p. 265-269, may. 2011.
 51. Neylon, A. J. *et al.* 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.**, [s.l.], v. 122, n. 6, p. 966-974, sep. 2003.
 52. Mazzucconi, M. G. *et al.* Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. **Blood**, [s.l.], v. 109, n. 4, p. 1401-1407, feb. 2007.
 53. Godeau, B. *et al.* Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. **Blood**, [s.l.], v. 82, n. 5, p. 1415-1421, 1993.
 54. Jacobs, P. *et al.* Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial. **Am J Med.** v. 97 n. 1, p. 55-59, jul. 1994.
 55. Godeau, B. *et al.* 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.** [s.l.], v. 107, n. 4, p. 716-719, dec. 1999.
 56. Godeau, B. *et al.* Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. **Lancet.** [s.l.], v. 359, n. 9300, p. 23-29, jan. 2002.
 57. George, J. N. *et al.* Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. **Am J Hematol.**, [s.l.], v. 74, n. 3, p. 161-169, nov. 2003.
 58. Neunert, C. *et al.* The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. **Blood**, v. 117, n. 16, p. 4190-4207, apr. 2011.
 59. Grace, R. F.; Neunert, C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, [s.l.], v. 2016, n. 1, p. 698-706, dec. 2016.2016.
 60. Mikhael, J. *et al.* Short-term and longterm failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. **Am J Hematol.**, [s.l.], v. 84, n. 11, p. 743-748, nov. 2009.
 61. Psaila, B.; Bussel, J. B. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. **Br J Haematol.**, [s.l.], v. 143, n. 1, oct. 2008.
 62. Vesely, S. K. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med.*, [s.l.], v. 140, n. 2, p. 112-120, jan. 2004.
 63. Schiavotto, C. *et al.* 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*, [s.l.], v. 78, n. 6, p. 29-34, 1993. Suplemento 2.
-

64. Maloisel, F. *et al.* Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med.*, [s.l.], v. 116, n. 9, p. 590-594, may, 2004.
 65. Bussel, J. B. *et al.* Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **N Engl J Med.**, [s.l.], v. 357, n. 22, p. 2237-2247, nov. 2007.
 66. Bussel, J. B. *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**, [s.l.], v. 373, n. 964, p. 641-648, feb. 2009.
 67. Cheng, G. *et al.* Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. **Lancet**, [s.l.], v. 377, n. 9763, p. 393-402, jan. 2011.
 68. Tomiyama, Y. *et al.* A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. **J Thromb Haemost.**, [s.l.], v. 10, n. 5, p. 799-806, may. 2012.
 69. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Eltrombopague olamina no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)** [Internet]. Relatório de recomendação nº 404. Brasília (DF): CONITEC, 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_EltrombopagueOlamina_PTI.pdf. Acesso em: 20 maio 2019.
 70. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Romiplostim para púrpura trombocitopênica idiopática crônica e refratária com alto risco de sangramento.** Relatório de recomendação nº 405. Brasília (DF): CONITEC; 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Romiplostim_PTI.pdf. Acesso em: 21 jul. 2020.
 71. **Eltrombopague** [Bula de remédio]. São Paulo: Novartis Biociências S.A.; 2017.
 72. Matschke, J. *et al.* A Randomized Trial of Daily Prednisone versus Pulsed Dexamethasone in Treatment Naive Adult Patients with Immune Thrombocytopenia: EIS 2002 Study. **Acta Haematol.**, [s.l.], v. 136, n. 2, p. 101-107, 2016.
 73. Wei, Y. *et al.* High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. **Blood**, [s.l.], v. 127, n. 3, p. 296-302, 2016.
-



**APÊNDICE
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), o site da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o Sistema de gerenciamento da *Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS* (SIGTAP) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da púrpura trombocitopênica idiopática vigente para identificação das tecnologias disponíveis, demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas, foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o orientado no PCDT Púrpura Trombocitopênica Idiopática, conforme a 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 e vincristina.
- Havia uma solicitação de avaliação do romiplostin para esta indicação na CONITEC.

Na enquete realizada pelo Ministério da Saúde foram levantadas as seguintes questões:

- sugestão de incorporação de agonistas do receptor da trombopoetina;
- sugestão de esclarecer que o uso da imunoglobulina não deve ser realizado de forma contínua mensal: foi melhor explicitado no texto do PCDT;
- sugestão de revisar as diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB) sobre PTI em crianças: foi revisada e a referência acrescentada no texto do Protocolo;
- sugestão de revisar o parâmetro níveis de plaquetas para o parto: foi revisado, porém sem alteração de informações no Protocolo.

B) Grupo Elaborador

O grupo elaborador é formado por especialista em hematologia e metodologistas, que identificaram a necessidade de avaliação da inclusão de eltrombopague.

C) Público-alvo do PCDT: reunião com especialistas

O PCDT destina-se a pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática de ambos os sexos, sem restrição de idade, e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do documento vigente.

D) Elaboração de Parecer Técnico-Científico (PTC)

Eltrombopague

Foi elaborado um parecer técnico-científico a fim de revisar a literatura sobre a eficácia, efetividade e segurança do eltrombopague. Este foi submetido para avaliação inicial na 66ª reunião da CONITEC, em 9 de maio de 2018. Posteriormente, foi submetido a consulta pública no período de 26 de maio a 16 de junho de 2018, e para avaliação final na 72ª Reunião da CONITEC, em 8 de novembro do mesmo ano. A decisão do secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos foi favorável à incorporação do eltrombopague olamina no tratamento da púrpura trombocitopê-

nica idiopática (PTI), no âmbito do Sistema Único de Saúde, mediante a Portaria SCTIE/MS nº 72, de 11 de dezembro de 2018.

Romiplostim

Este medicamento foi avaliado pela CONITEC, inicialmente, na 65ª reunião, em 4 de abril de 2018. Submetido a consulta pública no período de 28 de abril a 17 de maio de 2018, e para avaliação final na 72ª Reunião da CONITEC, em 8 de novembro. A decisão do secretário SCTIE foi de não incorporar o romiplostim para o tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica e refratária em alto risco de sangramento, no âmbito do Sistema Única de Saúde, mediante a Portaria SCTIE nº 69, de 11 de dezembro de 2018.

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 3.

Quadro 3 – 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 meta-análises e ensaios clínicos randomizados

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

- Medicamentos registrados no Brasil
- Estudos de intervenção terapêutica.

O Quadro 4 apresenta as estratégias de busca utilizadas, bem como o número de artigos localizados e selecionados.

Quadro 4 – Buscas sobre intervenções terapêuticas – revisões sistemáticas, meta-análises 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 Motivo das exclusões: Medicamento sem registro na Anvisa: 11. Não respondem à 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 Motivo das exclusões: Medicamento sem registro na Anvisa: 34. Não respondem à pergunta PICO: 71. Incluído acima: 2. Baixa qualidade metodológica: 1. Revisão simples: 4. Incluído no PTC Eltrombopague: 2.

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
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 Motivo das exclusões: 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 5 apresenta as estratégias de busca realizadas, bem como o número de artigos localizados e 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 5 – 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 Motivo das exclusões: tema não relacionado

Para informações adicionais de **dados nacionais sobre a doença**, também foi realizada uma busca, conforme Quadro 6, que apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e 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 6 – 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 Motivo das exclusões: Tema não relacionado: 10. Incluído na busca acima: 1.

Da versão anterior do PCDT, 50 referências foram mantidas e 8 novas acrescentadas a partir das buscas e da seleção de artigos realizadas. Também foram acrescentadas quatro 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	Resultados	Limitações/ considerações
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 .	<p>- Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.</p> <p>Crítérios de inclusão: crianças (1-17 anos) com púrpura trombocitopênica primária aguda (< 6 meses desde o diagnóstico) ou crônica (> 6 meses), com contagem de plaquetas < 20x10⁹/L e com indicação de tratamento com imunoglobulina IV.</p> <p>Objetivo: avaliar a rapidez do aumento das plaquetas e os eventos adversos associados em ambos os esquemas.</p>	Número de participantes: 32.	<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 com tipo sanguíneo O, 14 com tipo A e 7 com tipo B.</p>	<p>Intervenção:</p> <p>- Metilprednisolona IV 30 mg/kg (máx. 1g) durante 1 hora, seguida de imunoglobulina IV 1 g/kg em infusão rápida (máx. de 3 horas).</p> <p>Controle:</p> <p>- Placebo IV durante 1 hora seguido de imunoglobulina IV 1 g/kg.</p> <p>- 14 pacientes randomizados para receber metilprednisolona IV + imunoglobulina IV e 18 para placebo + imunoglobulina IV.</p> <p>Tempo de acompanhamento: 21 dias.</p>	<p>Primário:</p> <p>- Melhora na contagem de plaquetas nas primeiras 24 horas que se seguiram à administração da terapia.</p> <p>Secundários:</p> <p>- Número de dias para queda das plaquetas para < 20 x 10⁹/L.</p> <p>- Efeitos adversos.</p> <p>- Qualidade de vida.</p>	<p>- A proporção de pacientes com plaquetas ≥ 50x10⁹/L nas primeiras 24 horas foi de 77% na terapia combinada vs. 50% na terapia isolada (p<0,0001).</p> <p>- Houve queda estatisticamente significativa na Hb média pós-tratamento em todos os pacientes, não havendo diferença entre tipos sanguíneos O e não O ou entre os grupos de tratamento (133,3 [13,6] g/L para 121,6 [14,2] g/L no tempo +8h).</p>	<p>- Estudo em população pediátrica.</p> <p>- Avaliação de curto prazo.</p> <p>- Situações de urgência.</p>

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Treatment with Intravenous Immunoglobulin Does Not Prevent Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: Results of a Randomized Controlled Trial, 2016</i> 45.	<p>- Ensaio clínico randomizado.</p> <p>Critérios de inclusão: crianças de 3 meses a 16 anos de idade com PTI recentemente diagnosticada, contagem de plaquetas < 20x10⁹/L e sangramento leve a moderado.</p> <p>Objetivo: avaliar a eficácia de imunoglobulina IV vs. observação em crianças com PTI recentemente diagnosticada.</p>	Número de participantes: 200.	- 109 pacientes do sexo masculino e 91 do sexo feminino.	<p>Intervenção: infusão de 0,8 g/kg de imunoglobulina IV.</p> <p>Controle: - Observação e tratamento somente em caso de sangramento grave.</p> <p>- 100 pacientes randomizados para receber imunoglobulina e 100 para observação.</p> <p>Tempo de acompanhamento: 12 meses.</p>	<p>Primário: - Evolução para PTI crônica (contagem de plaquetas < 100x10⁹/L em 12 meses).</p> <p>Secundários: - Taxas de recuperação e de resposta. - Preditores de recuperação e de resposta.</p>	<p>- Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao desenvolvimento de PTI crônica entre os grupos: 10,2% no grupo imunoglobulina vs. 10,4% no grupo controle.</p> <p>- Recuperação completa (contagem de plaquetas ≥ 100 x 10⁹/L) foi maior no grupo imunoglobulina em 1 semana, 1 mês e 3 meses após o diagnóstico.</p> <p>- Preditores de recuperação completa em 12 meses incluíram pacientes com menor idade (p=0,03), menor duração de sintomas anteriores ao diagnóstico (p<0,001), sangramento gengival no diagnóstico (p=0,038), maior contagem de leucócitos (p=0,044) e de linfócitos (p=0,018) no diagnóstico.</p> <p>- Em pacientes randomizados para o grupo imunoglobulina, a ausência de resposta completa ao tratamento em 1 semana foi associada com a evolução para PTI crônica: 20,7% de PTI crônica em pacientes sem resposta completa vs. 5,9% em pacientes que tiveram resposta completa (p=0,028).</p> <p>- 8 pacientes do grupo controle precisaram de tratamento resgate (imunoglobulina IV, metilprednisolona) devido à sangramento grau 4-5 vs. 1 paciente no grupo imunoglobulina.</p>	<p>- População pediátrica.</p> <p>- Estudo aberto.</p>

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Comparison of anti-D immunoglobulin, methylprednisolone, or intravenous immunoglobulin therapy in newly diagnosed pediatric immune thrombocytopenic purpura, 201348.	<p>- Ensaio clínico randomizado.</p> <p>Critérios de inclusão: crianças recentemente diagnosticadas com PTI aguda, com menos de 20.000/mm³ plaquetas, Coombs (-) e Rh (+).</p> <p>Objetivo: avaliar a eficácia, o custo e os efeitos de imunoglobulina anti-D, metilprednisolona e imunoglobulina IV no desenvolvimento de doença crônica nas crianças Rh (+) com PTI aguda.</p>	Número de participantes: 60.	<p>- 33 pacientes do sexo masculino e 27 do sexo feminino.</p> <p>- Idade média: 6,74 (+ 3,6 anos).</p>	<p>Intervenção/controle:</p> <p>- Anti-D 50 ug/kg IV dose única; - metilprednisolona 2 mg/kg/dia VO divididos em 3 doses durante 3 semanas com redução posterior de 25% a cada 5 dias.</p> <p>- Imunoglobulina IV 0,4 mg/kg/dia por 5 dias.</p> <p>- Os 60 pacientes foram randomizados em 3 grupos de 20 pacientes cada.</p> <p>Tempo de acompanhamento: os pacientes foram seguidos por pelo menos 12 meses.</p>	<p>- Eficácia.</p> <p>- Custos.</p> <p>- Efeitos colaterais.</p>	<p>- Sem diferença no número de plaquetas no D3 (p=0,15).</p> <p>- Grupo metilprednisolona com plaquetas mais baixas no D7: 85,150 + 59,180 metilprednisolona vs. 119,850 + 111,830 anti-D imunoglobulina vs. 168,050 + 105,960 imunoglobulina IV (p=0,03).</p> <p>- Redução da Hb e Ht no D3 e D7 significativamente maior no grupo anti-D (p<0,05): Hb 10,9+1, 11,9+0,9 e 11,4±0,9 g/dl no D3 e 10,7±0,8, 12,2±1,3 e 11,7 ± 1,1 g/dl no D7 nos grupos anti-D, metilprednisolona e imunoglobulina IV, respectivamente. Ht 33,2±3,7, 37,3±3,2 e 34,5±2,7% no D3 e 32,4±2,3, 38,0±3,6 e 35.3 ± 2.7 % no D7 nos mesmos grupos, respectivamente.</p> <p>- Sem diferença significativa no desenvolvimento de PTI crônica: 30% x 35% x 25% (p>0,05).</p> <p>- Não houve diferença significativa no peso nem no tempo de hospitalização dos pacientes dos 3 grupos.</p> <p>- O custo do tratamento para um paciente de 20 kg foi de \$ 61,1/kg com imunoglobulina IV, \$ 8,6/kg com anti-D e \$ 1,6/kg com metilprednisolona.</p>	<p>- População pediátrica.</p> <p>- Estudo aberto.</p> <p>- Amostra pequena.</p>

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<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</i> ⁴⁹ .	<p>- Ensaio clínico randomizado.</p> <p>Crítérios de inclusão: pacientes entre 1 e 18 anos portadores de PTI sem tratamento prévio e com plaquetas < 20x10⁹/L.</p> <p>Objetivo: comparar a eficácia da imunoglobulina IV a doses padrões e maiores de imunoglobulina anti-D IV.</p>	Número de participantes: 78.	<p>- 48 pacientes do sexo feminino e 30 do sexo masculino.</p> <p>- Idade média: 91,5 ± 50 meses (11-180 meses).</p>	<p>Intervenção/ controle:</p> <p>- 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>	- Eficácia.	<p>- No grupo imunoglobulina IV (dose total 2 g/kg), as plaquetas aumentaram significativamente em 24, 48 e 72 horas, no 7^o e 30^o dias, comparado aos grupos anti-D 50 ucg/kg e 75 ucg/kg (p<0,001).</p> <p>- Não houve diferença significativa nas plaquetas em 24, 48 e 72 horas, no 7^o e 30^o dias entre os grupos anti-D IV 50 ucg/kg e 75 ucg/kg.</p>	<p>- População pediátrica.</p> <p>- Ensaio aberto.</p> <p>- Amostra pequena.</p>

CONTINUA

CONTINUAÇÃO

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Comparison between IV immune globulin (IVIG) and anti-D globulin for treatment of immune thrombocytopenia: a randomized open-label study, 2016</i> ²⁷ .	<p>- Ensaio clínico randomizado.</p> <p>Crítérios de inclusão: crianças de 1 a 15 anos de idade portadoras de trombocitopenia imune aguda ou crônica, virgens de tratamento ou tratadas com anti-D ou IVIG há menos de 3 semanas.</p> <p>Objetivo: comparar o efeito da imunoglobulina IV (IVIG) e da anti-D globulina (anti-D) para o tratamento da PTI em crianças.</p>	Número de participantes: 60.	<p>- 47 pacientes com PTI aguda e 13 com PTI crônica.</p> <p>- Idade média em 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>Intervenção:</p> <p>- 1-50 ug/kg de imunoglobulina anti-D, infundida por 15 minutos.</p> <p>Controle:</p> <p>- 1 g/kg IVIG, infundida por 8 horas.</p> <p>- 30 pacientes randomizados para receber anti-D e 30 para receber IVIG.</p> <p>Tempo de acompanhamento:</p> <p>14 dias.</p>	<p>- Eficácia.</p> <p>- Taxa de resposta.</p> <p>- Segurança.</p>	<p>- No 3º dia, ambos os tratamentos aumentaram o número de plaquetas, mas no grupo Anti-D o aumento foi significativamente maior: 76000±44381 vs. 43400±25008, (p<0,001).</p> <p>- Ambos os medicamentos causaram elevação semelhante no número de plaquetas no 7º e 14º dias de tratamento.</p> <p>- 14 (46,6%) pacientes do grupo anti-D tiveram plaquetas >50000/ul no 3º dia; no grupo IVIG, 10 (33,3%) pacientes tiveram plaquetas >50000/ul no 3º dia.</p> <p>- No 7º dia, 12 (40%) dos pacientes em cada grupo tiveram plaquetas >50.000/ul.</p> <p>- No 14º dia, 1 (3,3%) paciente no anti-D e 5 (16,6%) no grupo IVIG tiveram plaquetas >50000/ul.</p> <p>- Três pacientes (10%) em cada grupo não responderam ao tratamento até o 14º dia.</p> <p>- Comparada à IVIG (exceto por queda na concentração de Hb [p<0,001]), o anti-D mostrou menos efeitos colaterais, incluindo febre (p<0,05). Alergia (p<0,01) e cefaleia (p<0,001) só foram observadas em pacientes do grupo IVIG.</p> <p>- Antes do tratamento, em pacientes que receberam imunoglobulina anti-D, a concentração média de Hb era de 12,69 ± 0,91 g/dL. Após 6 horas, baixou para 12,28±0,98 g/dL (p<0,001), sem evidência de hemólise. Nos pacientes do grupo IVIG não ocorreu queda significativa na concentração de Hb.</p>	<p>- Ensaio aberto.</p> <p>- População pediátrica.</p> <p>- Tempo de seguimento curto.</p>

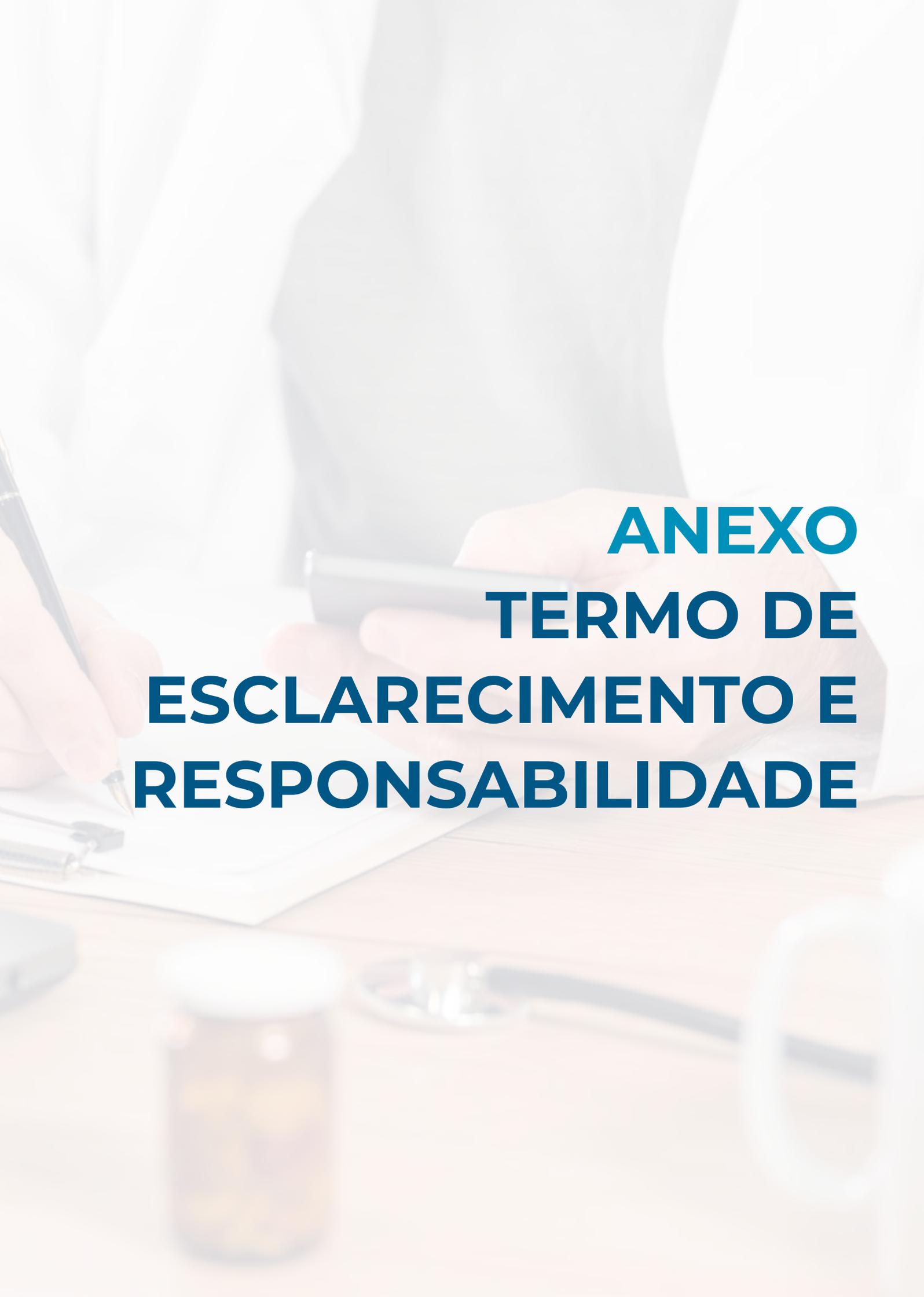
CONTINUA

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>A Randomized Trial of Daily Prednisone versus Pulsed Dexamethasone in Treatment-Naïve Adult Patients with Immune Thrombocytopenia: EIS 2002 Study, 2016⁷².</i>	<p>- Ensaio clínico randomizado.</p> <p>Critérios de inclusão: pacientes com idade superior a 18 e inferior a 50 anos com primeiro episódio de PTI.</p> <p>Objetivo: comparar o uso de prednisona diária com subsequente redução da dose vs. dexametasona pulsada.</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>- 19 pacientes com PTI primária e 3 com PTI secundária.</p> <p>- 9 do sexo feminino e 13 do sexo masculino.</p>	<p>Intervenção: pulsoterapia com dexametasona, 6 ciclos de 3 semanas (0,6 mg/kg/dia, dias 1-4).</p> <p>Controle: - Prednisona diária (1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia por 2-4 semanas com subsequente redução da dose).</p> <p>- Todos os pacientes receberam prednisona 1 mg/kg/dia na primeira semana para confirmar o diagnóstico e identificar pacientes com PTI 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, havendo 7 pacientes com PTI primária no grupo prednisona e 12 no grupo dexametasona).</p> <p>Tempo de acompanhamento: média de 46 meses (17-148).</p>	<p>Primário: - Duração da remissão (plaquetas $\geq 50 \times 10^9 /l$).</p> <p>Secundários: - Taxa de resposta. - Remissão completa (plaquetas $\geq 150 \times 10^9 /l$). - Dose equivalente cumulativa de cortisol. - Eventos adversos.</p>	<p>- Houve resposta inicial em todos os casos de ambos os grupos (plaquetas $> 50 \times 10^9 /L$).</p> <p>- Resposta em 12 meses: 77% no grupo dexametasona vs. 22% no grupo prednisona ($p=0,027$).</p> <p>- Em pacientes tratados com dexametasona e com resposta de pelo menos 6 meses de duração, a remissão completa foi atingida após o ciclo 1 para 4 pacientes, ciclo 2 para 3 pacientes e ciclos 3-6 com 1 paciente cada.</p> <p>- A duração da remissão foi significativamente mais longa no grupo dexametasona do que no grupo prednisona ($p=0,014$). Resultados similares foram obtidos para a população analisada por intenção de tratar ($p=0,007$ para a diferença na duração da remissão) e no subgrupo de pacientes com PTI primária ($p = 0,053$).</p> <p>- Embora a dose equivalente cumulativa de cortisol fosse comparável durante as primeiras 4 semanas de terapia, foi significativamente maior no braço dexametasona do que no prednisona durante o período de tratamento subsequente.</p> <p>- Os efeitos colaterais foram similares, mas pacientes em uso de dexametasona sofreram mais frequentemente de insônia, enquanto pacientes usando prednisona tenderam a mais complicações infecciosas ($p=0,123$).</p>	<p>- Ensaio aberto.</p> <p>- Amostra pequena.</p>

CONTINUAÇÃO

CONCLUSÃO

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial, 2016</i> ⁷³ .	<p>- Ensaio clínico randomizado.</p> <p>Crítérios de inclusão: pacientes com idade mínima de 18 anos, portadores de PTI primária recentemente diagnosticada, nunca tratados e com plaquetas < 30x10⁹/L ou com sangramento.</p> <p>Objetivo: comparar a eficácia e a segurança de dexametasona em altas doses (HD-DXM) e prednisona convencional (PDN).</p>	Número de participantes: 192.	- Idade média no grupo HD-DXM: 43 anos (18-73); grupo PDN: 44 anos (18-75).	<p>Intervenção: pulsoterapia com dexametasona, 40 mg/dia por 4 dias. Dose adicional se no sétimo dia com plaquetas < 30x10⁹/L.</p> <p>Controle: 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 97 PDN.</p> <p>Tempo de acompanhamento: 12 meses.</p>	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta inicial (plaquetas ≥ 30x10⁹/L e aumento de pelo menos 2 vezes a contagem basal de plaquetas, com ausência de sangramento). - Resposta sustentada (plaquetas > 30x10⁹/L sem sangramento e sem necessidade de tratamento adicional para PTI por 6 meses após a resposta inicial). <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 30x10⁹/L ou sangramento). - Efeitos adversos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Maior número de respostas completas (50,5% vs. 26,8%, p=0,001) e menor tempo de resposta (p<0,001) com HD-DXM. - HD-DXM resultou em maior incidência de resposta inicial (82,1% vs. 67,4%, p=0,044). - Resposta sustentada sem diferenças significativas entre os grupos. - O 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). - Efeitos colaterais foram mais frequentes no grupo prednisona, especialmente aparência cushingoide e aumento de peso em > 10% dos pacientes. 	- Ensaio aberto.



**ANEXO
TERMO DE
ESCLARECIMENTO E
RESPONSABILIDADE**

Azatioprina, ciclofosfamida, danazol, eltrombopague, imunoglobulina humana, prednisona, dexametasona, metilprednisolona e vincristina.

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

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 e, embora estudos em humanos 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 o benefício potencial pode ser maior que os riscos).
- Azatioprina e vincristina: medicamentos classificados 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 que planejam 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, náusea, diarreia, perda de cabelo, coceira, dor no corpo, febre, cansaço, estado gripal, fraqueza, calafrios e edema periférico. Reações graves observadas 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(r) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo(s) ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive caso desista 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:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:		

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 compatível com o 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 é compatível 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 compatível com os 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*.

ISBN 978-85-334-2809-6



9 788533 428096



BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE DO
MINISTÉRIO DA SAÚDE
WWW.SAUDE.GOV.BR/BVS

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal