



A Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) é definida por plaquetopenia isolada ($<100 \times 10^9/L$) caracterizada por destruição plaquetária imunomediada. Estima-se incidência de 2 – 7 casos/100.000 habitantes/ano, com 2 picos que ocorrem entre 20 e 30 anos e aos 60 anos, igualmente distribuídos entre homens e mulheres.

A patogênese não é totalmente compreendida e envolve complexas interações entre autoanticorpos, baixa produção de plaquetas, linfócitos B e T e desregulação do sistema imune. Anticorpos anti – plaquetas podem também interferir com a função dos megacariócitos e não são detectados em quase metade dos casos, o que sugere que haja outros mecanismos envolvidos na patogênese da doença.

A PTI pode ser primária, quando ocorre isoladamente, ou secundária, quando ocorre em associação a outras condições como doenças autoimunes (especialmente Sd. Antifosfolípide), infecções virais (principalmente HIV e hepatite C) e algumas drogas.

As manifestações clínicas variam de acordo com a severidade da plaquetopenia e presença de comorbidades.

Cerca de 2/3 dos pacientes são sintomáticos, sendo o sangramento mucocutâneo a manifestação clínica mais comum, incluindo menorragia, especialmente se plaquetas abaixo de 30.000/mm³.

Apesar de raramente haver complicações ou sangramentos graves (hemorragia abdominal, geniturinária e em SNC) associados à PTI, a mais comum é a hemorragia intracraniana (HIC). Ocorre em menos de 1% dos casos pediátricos e <2% dos adultos recém – diagnosticados.

Fatores de risco para HIC são:

- Plaquetas $< 10.000/mm^3$
- Traumatismo craniano
- Uso de antiagregantes plaquetários
- Sangramento severo em outro sítio (i.e: epistaxe $> 5 - 15$ minutos, sangramento TGI ou hemorragia mucosa que requeira internação ou transfusão de sangue).

O diagnóstico diferencial entre PTI primária e secundária é de suma importância pois a abordagem terapêutica difere entre ambas.

I. ASSISTENCIAL

1. AVALIAÇÃO INICIAL E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da PTI é de exclusão. Por isso recomenda-se, além de testar todos os pacientes para HIV, hepatite C (grau 1B), avaliar patologias que possam cursar com plaquetopenia secundária.

Análise de medula óssea não é necessária em quadros típicos (grau 2C).

De acordo com o Guideline da Sociedade Americana de Hematologia (ASH) de 2019, pacientes com PTI recém diagnosticada e < 20.000 plaquetas, assintomáticos ou com sangramento mínimo, devem ser manejados em internação hospitalar. Pacientes com > 20.000 plaquetas, assintomáticos ou sangramento mucocutâneo mínimo, como petéquias em pequena quantidade, equimoses/hematomas $< 3cm$ ou epistaxe somente associada a esforço, podem ser manejados ambulatorialmente.

Pacientes com diagnóstico prévio de PTI, com < 20.000 plaquetas e/ou que conhecidamente são bons respondedores a agentes de resgate, também podem ser manejados ambulatorialmente.

Indivíduos assintomáticos com plaquetas >30.000 , sem comorbidades agravantes de sangramentos devem ser observados e o tratamento evitado (grau 1A).

Pacientes com comorbidades, em uso de anticoagulantes ou antiplaquetários, idosos ou com necessidade de procedimentos futuros, o tratamento com corticosteroides pode ser apropriado mesmo com plaquetas >30.000 . (grau 1B).

2. TRATAMENTO – ADULTOS

Quando o tratamento é indicado, há duas categorias de agentes disponíveis: os que interferem no processo de destruição plaquetária e aqueles com objetivo de proporcionar uma melhoria mais durável na contagem de plaquetas.

2.1. PRIMEIRA LINHA

O tratamento de primeira linha consagrado continua sendo o corticoide e a ASH recomenda evitar cursos prolongados (acima de 6 semana, incluindo tempo de desmame) para tratamento de pacientes recém – diagnosticados. As opções terapêuticas são:

2.1.1. CORTICOIDES:

- Prednisona: 0,5 a 2 mg/kg/dia VO, por no máximo 6 semanas
- Dexametasona: pode ser usada em casos com necessidade de melhora mais rápida na contagem de plaquetas, já que o tempo para resposta com esta droga é de cerca de 7 dias.

Dose: 40mg/dia VO ou EV por 4 dias.

Atenção especial deve ser dada aos potenciais efeitos colaterais da corticoterapia, como hipertensão, hiperglicemia, distúrbios do sono e de comportamento, irritação gástrica, glaucoma, miopatia e osteoporose.

2.1.2. IMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA (IgIV):

Pode ser utilizada em 1ª linha se corticoterapia estiver contra – indicada ou em combinação com corticoide para rápido incremento plaquetário (grau 2B).

Dose: 1g/kg/dia por 1 ou 2 dias consecutivos, podendo ser repetida se necessário (grau 2B).

400mg/Kg/dia por 5 dias

2.2. SEGUNDA LINHA

Para pacientes córtico – dependentes ou córtico – refratários, não há evidência clínica da melhor 2ª linha recomendada (esplenectomia, Rituximab*, receptores agonistas da trombopoetina), sendo sua decisão dependente da expertise médica compartilhada com o paciente e objetivo de tempo de resposta inicial ao tratamento. (tabela 1).

(*) medicação não aprovada em bula no Brasil para PTI.

Tabela 1. Definição em tempo da resposta inicial ao tratamento

TRATAMENTO	DOSE	TEMPO DE RESPOSTA
Prednisona	1mg/kg/dia por 2 – 4 semanas	4 – 14 dias
Dexametasona	40 mg/dia por 4 dias	2 – 14 dias
IgIV	400 mg/kg/dia por 5d 1g/kg/dia por 1-2 dias	1 – 4 dias
Rituximab	375mg/m ² /semana por 4 doses	1 – 8 semanas
Esplenectomia	Não se aplica	1 – 24 dias
Eltrombopag	25 – 75mg/dia VO	15 dias (> 80% com dose 50 – 75mg/d aumentam o valor das plaquetas)
Romiplostin	1 – 10mcg/Kg/semana SC	1 – 4 semanas se plaquetas <30.000 para atingir >50.000
Fostatinib	100mg/2x/dia	15 dias

2.2.1. ESPLENECTOMIA

De acordo com diretrizes da ASH/2019, se possível, a esplenectomia deve ser evitada nos primeiros 12 meses de doença, pela chance de remissão espontânea, sendo aceitável sua realização a partir de 90 dias do diagnóstico de PTI. A taxa de resposta à esplenectomia é de 80%, sendo a resposta sustentada em 66% dos pacientes, sem terapia adicional por pelo menos 5 anos. Contudo, cerca de 20% dos respondedores recaem semanas, meses ou anos após o procedimento e nestes casos, a avaliação de baço acessório pode ser benéfica.

Se esplenectomia indicada, deve – se atentar para cuidados a serem tomados quanto ao procedimento:

- Vacinação para *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Preferencialmente realizar 4 semanas antes da cirurgia.

Em pacientes que receberam Rituximab nos 6 meses prévios ao procedimento, a vacinação pode ser ineficaz e devem ser revacinados quando da recuperação das células B.

- Educar os pacientes para risco de infecção pós – procedimento

Quando optado pelo uso de receptores agonistas da trombopoetina pela sua eficácia e segurança, a decisão entre Eltrombopag e Romiplostin deve ser compartilhada entre médico e paciente levando em conta o uso da medicação diária oral ou injeção subcutânea semanal e o tempo de resposta ao tratamento.

2.2.2. SANGRAMENTO

Embora raro, o sangramento grave seja raro na PTI pode ocorrer. O manejo desta emergência deve incluir transfusão de plaquetas; corticóide, sendo nesta situação altas doses de Metilprednisolona EV preferível à Prednisona, e IgIV para uma rápida elevação da plaquetometria.

A transfusão de plaquetas gera incremento de cerca de 20.000 plaquetas pós transfusional em 42% dos pacientes com PTI e hemorragia, se mostrando eficaz em muitas situações.

3. CRITÉRIOS DE RESPOSTA

Tabela 2. Definições de resposta ao tratamento

TIPO DE RESPOSTA
PTI crônica: plaquetopenia persistente \geq 12 meses
PTI Corticoide – dependente: necessidade de prednisona contínua > 5mg/dia ou de cursos frequentes de corticoide para manter plaquetas > 30.000
Resposta completa (RC): Plaquetas \geq 100.000 em 2 análises distintas com > 7 dias de intervalo e ausência de sangramento.
Resposta Parcial (RP): Plaquetas \geq 30.000 e aumento > 2 vezes na contagem de plaquetas desde o início, em 2 análises distintas com > 7 dias de intervalo e ausência de sangramento.
Sem resposta: Plaquetas < 30.000 ou aumento < 2 vezes na contagem de plaquetas desde o início ou presença de sangramento. A contagem de plaquetas deve ser medida em 2 ocasiões com > 1 dia de intervalo.
Perda de RC: Plaquetas < 100.000 em 2 ocasiões com >1 dia de intervalo e / ou a presença de sangramento.
Perda de resposta: Plaquetas < 30.000 ou aumento < 2 vezes na contagem de plaquetas desde o início ou presença de hemorragia. A contagem de plaquetas deve ser medida em 2 ocasiões com > 1 dia de intervalo.

II. GLOSSÁRIO

ASH - Sociedade Americana de Hematologia

IgIV - Imunoglobulina Endovenosa

PTI - Púrpura Trombocitopênica

RC - Resposta completa

RP - Resposta Parcial

III. HISTÓRICO DE REVISÕES

19/10/2024 – Documento novo

IV. Referências Bibliográficas

- [1] Cines DB et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Press med* 2014; 43:e49-e59
- [2] Neunert C et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3 (23): 3829–3866.
- [3] Wei Y et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016; 127:296-302.
- [4] Cuker A et al. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin Thromb Hemost*. 2015; 41:395-404.
- [5] Takase K et al. High-dose dexamethasone therapy as the initial treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura: protocol for a multicenter, open-label, single arm trial. *Acta Med Okayama*. 2018; 72:197-201.
- [6] Liu Z et al. Pulsed high-dose dexamethasone modulates Th1-/Th2- chemokine imbalance in immune thrombocytopenia. *J Transl Med*. 2016; 14:301.
- [7] Mithoowani S et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2016;3: e489-e496.
- [8] Carr et al. Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia. *Am J Med*.1986;80(6):1051-1054.

[9] Madkhali, M et al. Recent advances in the management of immune thrombocytopenic purpura (ITP): A comprehensive review. *Medicine* 103(3):p e36936, January 19, 2024.

[10] eSouza S et al. Updated Guidelines for immune thrombocytopenic purpura: Expanded management options. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* December 2021, 88 (12) 664-668

Código: CPTW421.1	Elaborador: Claudia Bley Joyce Esteves Gabriela Amaral Danielle Ovigli	Revisor: Juliana Todaro	Aprovador: Andrea Maria Novaes Machado	Data de Elaboração: 10/09/2024	Data de Aprovação: 19/10/024
-----------------------------	---	-----------------------------------	---	--	--