

PÚRPURA TROMBOCITÁRIA IDIOPÁTICA, INOVAÇÕES DE MÉTODOS TERAPÊUTICOS E ENSAIOS CLÍNICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Miguel Costa Duarte da Silva

Acadêmico da Universidade Iguazu (UNIG) – Campus V – Itaperuna. Email para contato:
miguel.duarte00@hotmail.com

Aonan de Oliveira dos Santos

Acadêmico da Universidade Iguazu (UNIG) – Campus V – Itaperuna

Eduarda Ribeiro Tavares

Acadêmica da Universidade Iguazu (UNIG) – Campus V – Itaperuna

Mateus Taveira Cleveland

Acadêmico da Universidade Iguazu (UNIG) – Campus V – Itaperuna

Murilo Satolo Gualandi

Acadêmico da Universidade Iguazu (UNIG) – Campus V – Itaperuna

Pedro Nogueira Chaves

Acadêmico da Universidade Iguazu (UNIG) – Campus V – Itaperuna

Wallace Rodrigues Tamara

Acadêmico da Universidade Iguazu (UNIG) – Campus V – Itaperuna

Maria Aparecida Machado Orioli

Docente de Universidade Iguazu (UNIG) – Campus V – Itaperuna

Auner Pereira Carneiro

Docente de Universidade Iguazu (UNIG) – Campus V – Itaperuna

RESUMO

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é caracterizada por uma baixa contagem de plaquetas, embora o desenvolvimento de autoanticorpos contra glicoproteínas plaquetárias permaneça central na fisiopatologia da PTI, várias anormalidades envolvendo os mecanismos celulares de modulação imunológica podem ser descritas neste artigo, pode ser desencadeada por um gatilho viral ou ambiental ou pode ser secundária a uma deficiência imunológica subjacente. O objetivo deste artigo é realizar uma revisão de literatura sobre a PTI, fisiopatologia e acometimentos, métodos terapêuticos e eficácia. As bases de dados científicas como LILACS, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (NIH), Medline foram usadas para o desenvolvimento do trabalho. Os descritores utilizados nessa pesquisa foram: “Púrpura Trombocitária Idiopática”, “Púrpura Trombocitária Idiopática e IVIG”, “anti-D Ig”, “Esplenectomia e PTI”. Neste contexto, a PTI é caracterizada por trombocitopenia isolada, dentre as opções de tratamento pode-se incluir: gama-imunoglobulinas intravenosas em altas doses ou IVIG, imunoglobulina anti-D (anti-D Ig), esplenectomia, micofenilato mofetil dentre outros. Pode-se concluir que ainda são necessários mais estudos correlacionados à PTI, e ensaios clínicos com seleção maior de pacientes na sua execução, pois os fármacos associados ainda apresentam muitos efeitos adversos, o que pode dificultar na adesão ao tratamento.

Palavras-chave: Púrpura Trombocitopênica Idiopática; IVIG; Esplenectomia Pediátrica.

ABSTRACT

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is characterized by a low platelet count. Although the development of autoantibodies against platelet glycoproteins remains central to the pathophysiology of ITP, several abnormalities resulting from the cellular mechanisms of immune modulation can be described in this article, which can be triggered by a viral or

environmental trigger or can be associated with an underlying immune deficiency. The objective of this article is to perform a literature review on ITP, pathophysiology and involvement, therapeutic methods and efficacy. Scientific databases such as LILACS, Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (NIH), Medline were used to develop the work. The descriptors used in this research were: “Idiopathic Thrombocyte Purpura”, “Idiopathic Thrombocyte Purpura and IVIG”, “anti-D Ig”, “Splenectomy and ITP”. In this context, ITP is characterized by isolated thrombocytopenia, and treatment options may include: high-dose intravenous gamma-immunoglobulin or IVIG, anti-D immunoglobulin (anti-D Ig), splenectomy, mycophenylate mofetil, among others. It can be concluded that more studies correlated with ITP are still needed, as well as clinical trials with a larger selection of patients in their execution, since the associated medications still have many adverse effects, which can make adherence to treatment difficult.

Keywords: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura; IVIG; Pediatric Splenectomy.

INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitária idiopática (PTI) em crianças é uma doença sanguínea autoimune aguda, que varia através de sua incidência entre 1.6 a 6 a cada 100.000 crianças. Sabe-se que aproximadamente 2/3 dos casos de PTI em adultos evoluem para PTI crônica, mas 20% a 25% dos casos de PTI pediátrica persistem para PTI crônica. Enquanto, aproximadamente 30 a 35% das mulheres grávidas com PTI requerem intervenção durante a gravidez (ZHU *et al.*, 2022). Neste contexto, a PTI é caracterizada por uma redução importante no número de plaquetas, pode-se compreender como os sinais clínicos característicos como: petéquias, equimoses, hematomas, epistaxe, hematúria, no entanto, em casos graves, pode ocorrer hemorragia intracraniana, hemorragia gastrointestinal e hemorragia genitourinária (ROSU *et al.*, 2023). De acordo com Bahoush *et al.*, (2020) há uma forte associação entre PTI como um distúrbio autoimune e dermatite atópica como um distúrbio imunológico, com incidência 2.4% maior nessa população, complementarmente, também demonstraram alta prevalência na presença de anticorpos antitireoidianos como antiTPO e anti-TG em pacientes pediátricos com PTI crônica. Além de que cerca de 70% a 80% dos indivíduos têm autoanticorpos contra GPIIb/IIIa, 20% a 40% dos indivíduos têm autoanticorpos contra o complexo GPIb e alguns indivíduos têm autoanticorpos contra ambos tipos de glicoproteínas (GPs) (KREMER HOVINGA STREBEL *et al.*, 2022).

Em relação à diminuição da produção pode-se observar correlações com a Anemia de Fanconi, disqueratose congênita, Síndrome de *Wischott Aldrich* e distúrbios plaquetários familiares, sendo que causas adquiridas podem incluir distúrbios linfoproliferativos, distúrbios mieloproliferativos, aplasia medular e algumas neoplasias (SAFAPOUR; ALGHASI; ABOLNEZHADIAN, 2021).

Neste sentido, compreende-se que a PTI resulta de uma deficiência grave da protease clivadora específica do fator de von Willebrand, ADAMTS13, a qual é uma desintegrina. A deficiência de ADAMTS13 é mais comumente adquirida devido a autoanticorpos anti-ADAMTS13, sendo também herdada através de mutações no gene ADAMTS13 (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021). Por conseguinte, observa-se que a redução significativa das plaquetas como discutido previamente ocorre devido à produção prejudicada ou destruição periférica, enquanto na maioria das vezes devido à presença de anticorpos antiglicoproteína de membrana plaquetária (THAKRE; GHARDE; RAGHUWANSHI, 2023).

Complementarmente, pode-se considerar a patologia como uma trombocitopenia destrutiva de base imunológica, secundária à produção de autoanticorpos dirigidos contra as proteínas da membrana plaquetária, que pode ocasionar conseqüente destruição periférica ao nível do sistema retículoendotelial e contra megacariócitos (OKHOTA *et al.*, 2020). A PTI pode ocasionar anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia grave e lesão isquêmica de órgão terminal devido a trombos ricos em plaquetas microvasculares. Em adultos, a condição é mais frequentemente imunomediada, enquanto a PTI congênita é frequentemente detectada na infância ou durante a gravidez (BAHOUSH; POORASGARI; NOJOMI, 2020).

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a púrpura trombocitária idiopática, analisar complementarmente a eficácia e inovações no seu tratamento, ensaios clínicos e complicações diversas.

METODOLOGIA

O presente artigo original constitui uma revisão bibliográfica, com diversos artigos originais, estes foram observados em bases de dados científicos como LILACS, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), *National Library of Medicine* (NIH), Medline. Os descritores utilizados nessa pesquisa foram: “Púrpura Trombocitária Idiopática”, “Púrpura Trombocitária

Idiopática e IVIG”, “anti-D Ig”, “Esplenectomia e PTI”. O levantamento dos dados foi realizado entre 2021 a 2025, nos últimos 4 anos. Os critérios de inclusão foram revisão de literatura, estudos randomizados e duplo-cego, revisões sistemáticas, métodos de tratamento e protocolos, resumos publicados em congressos, artigos gratuitos, utilizaram-se artigos em língua portuguesa e inglesa.

Enquanto os critérios de exclusão para esse artigo foram a exclusão de artigos duplicados, artigos incompletos e ensaios clínicos indecisivos, trabalhos pagos e artigos que não estavam em inglês e português. Foram encontrados 73 artigos originais, dos quais 31 artigos foram utilizados para o desenvolvimento deste artigo.

DISCUSSÃO E RESULTADOS

PATOLOGIA DA PÚRPURA TROMBOCITÁRIA IDIOPÁTICA E INOVAÇÕES DE TÉCNICAS TERAPÊUTICAS

A PTI é uma condição caracterizada pela formação de coágulos sanguíneos em pequenos vasos sanguíneos, conseqüentemente pode ser causada por anticorpos que têm como alvo a desintegrina A e a metaloprotease com repetições de trombospondina tipo 1, membro 13 ou ADAMTS13, que está relacionada ao fator de von Willebrand (DOYLE *et al.*, 2023). Strebel *et al.*,(2022) relatam que nos estudos realizados HERCULES e pós-HERCULES, através da administração de caplacizumabe, mesmo a presença de níveis mais baixos de ADAMTS13 no final do tratamento foram associados a um risco maior de recorrência nos estudos. Algumas terapias são necessárias para tratar sangramento, melhorar a contagem de plaquetas, causar cessação do sangramento. Mesmo após o tratamento, observa-se que a fadiga da paciente com PTI muitas vezes não demonstrou melhora.

Complementarmente, ao exposto previamente, a fisiopatologia da PTI ainda não é bem compreendida, segundo Upreti *et al.*, (2019) relatam o envolvimento da formação de autoanticorpos, os quais afetam glicoproteínas de superfície plaquetária, e o envolvimento de células T citotóxicas e a afecção de plaquetas ou megacariócitos. Acredita-se que a destruição das plaquetas após a ligação do autoanticorpo ocorre no baço devido à ligação da porção Fc das imunoglobulinas na superfície das plaquetas aos receptores específicos nos macrófagos teciduais do sistema reticuloendotelial esplênico (ITO *et al.*, 2021). Por conseguinte, o tratamento de crianças com PTI refratária é desafiador e mal estabelecido.

De acordo ao autor supracitado, a ADAMTS13 é uma enzima criticamente importante, sintetizada em células estreladas hepáticas, embora uma deficiência grave de ADAMTS13 seja necessária para o desenvolvimento de PTI, a deficiência enzimática por si só pode não ser suficiente para induzir a síndrome clínica, pois a ativação do sistema do complemento também foi sugerida como tendo um papel na PTI aguda e aumento de mortalidade. A PTI congênita comum na população infantil, também pode ser denominada como Síndrome de *Upshaw-Schulman*, condição autossômica recessiva causada por mutações bialélicas no gene ADAMTS13, enquanto sangramentos acontecem em cerca 30% a 56% dos pacientes com PTI congênita, e sangramento que requer tratamento imediato é relatado em até 4% de todos os pacientes com PTI, enquanto hemorragia intracraniana fatal é relatada em até 3% de todos os pacientes com PTI (LEE, 2023).

Enquanto, os autoanticorpos anti-ADAMTS13 podem ser inibitórios e não inibitórios. Os anticorpos inibitórios neutralizam a atividade proteolítica do ADAMTS13 e os anticorpos não inibitórios se ligam à protease, acelerando sua depuração do plasma. Anteriormente, era amplamente sustentado que os anticorpos inibitórios eram a principal causa da deficiência de ADAMTS13, no entanto, segundo estudos recentes constatou-se que a depleção de antígeno também contribui significativamente para a deficiência (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021).

Portanto, compreende-se que a decisão em relação ao tratamento de um paciente deve ser baseada na gravidade das manifestações clínicas e não na contagem de plaquetas. Na ausência de diátese hemorrágica significativa, diretrizes internacionais sugerem que nenhum tratamento seja realizado, independentemente dos valores plaquetários. As recomendações da Associação Italiana de Hematologia e Oncologia Pediátrica (AIEOP) indicam que os pacientes com diátese hemorrágica significativa da mucosa devem ser tratados (LEE, 2023). Enquanto, de acordo com Ghanima *et al.*, (2021) o tratamento da PTI deve prevenir sangramentos, pois cerca de 5% desses pacientes apresentam sangramentos severos, indução de remissão, e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Neste contexto, compreende-se que as drogas de nível I no tratamento da PTI em crianças são representados por gama-imunoglobulinas intravenosas em altas doses (IVIG) com dose de 0,8 g/kg/dia por 1 a 2 dias, esteroides orais como prednisona 1 mg/kg/dia por 30 dias ou dose de 4 mg/kg/dia por 4 dias. A eficácia dos tratamentos de nível I com respectivo aumento $> 50.000 / \text{mm}^3$ é de cerca de 70%. A resposta é quase imediata, com IVIGs ou esteroides em altas doses, enquanto geralmente leva mais de dez dias para o

esteróide em baixas doses. Deve-se enfatizar que a alta probabilidade de cura em 6 meses ocorre mesmo na ausência de tratamento. A terapia visa prevenir hemorragia intracraniana e reduzir o risco de anemia secundária a sangramento grave (THAKRE; GHARDE; RAGHUWANSHI, 2023).

Conseqüentemente, as terapias de primeira linha, como IVIG e anti-Rh, demonstram como alvo esses mecanismos dependentes de Fc e FcγR para restaurar as contagens de plaquetas. Por conseguinte, o tratamento de crianças com PTI refratária é desafiador e mal estabelecido. Em 2010, os agonistas do receptor de trombopoietina (GERNSHEIMER, 2009) foram autorizados como tratamento de segunda linha para adultos com PTI crônica no Japão. O rituximabe (RTX) como tratamento de segunda linha também foi aprovado para pacientes, incluindo crianças com PTI crônica em 2017, considerado como um anticorpo monoclonal humanizado contra CD20 em linfócitos B, apresenta três indicações diferentes para o uso de RTX no tratamento de PTI, incluindo: adição de tratamento inicial ao tratamento padrão, paciente refratário ao tratamento padrão, preventivo em pacientes com PTI em remissão com baixa atividade ADAMTS13 (ÖZPOLAT; STOLLA, 2023).

Complementarmente, segundo Özpolat e Stolla (2023) o medicamento RTX se liga ao CD20 e desencadeia a depleção de células B por vários mecanismos, como apoptose, citotoxicidade dependente de complemento e citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos, isto ocorre através do sangue, baço e medula durante as primeiras semanas de administração. A maioria dos ensaios clínicos relacionados realizaram a administração do RTX em baixa dose como 100mg ou 100mg/m² semanalmente por 4 semanas, o que apresentou redução de eventos adversos e taxa de resposta inicial de 60,5%.

Enquanto, Felahati *et al.*, (2023) realizaram um estudo com população infantil entre 5 a 15 anos com PTI crônica e avaliaram as respostas dos pacientes durante 6 meses à administração de RTX e de romiplostina, evidenciou-se que em termos de melhora plaquetária, deve-se notar que as alterações nas contagens plaquetárias no grupo que se administrou romiplostina foram significativamente maiores do que aquelas no grupo rituximabe, além disso, a taxa de resposta ao tratamento foi significativamente maior no grupo romiplostina do que no grupo rituximabe. Enquanto, a incidência de remissão completa em crianças com PTI crônica que receberam IVIG terapia com glicocorticoide ou esplenectomias foi de 30 a 52% em cinco anos (GERNSHEIMER, 2009).

Portanto, assim como se observou previamente, as escolhas de tratamento podem ser significativamente influenciadas pelas características do paciente, como a IVIG, e os corticosteróides são frequentemente usados no tratamento de PTI em crianças. A maioria

das crianças responde bem a esses medicamentos e tem um perfil de segurança geralmente favorável. A IVIG exerce efeitos imunomoduladores que podem incluir neutralização de anticorpos antiplaquetários, estimulação da expressão do receptor Fcγ IIB e inibição da destruição plaquetária mediada pelo receptor Fcγ (SANJEEVI *et al.*, 2024).

De acordo com Thakre *et al.*, (2023) em tratamento para adultos portadores de PTI, recomenda-se a administração inicial de prednisona de 0,5 a 2,0mg/kg/dia ou dexametasona em dosagem de 40mg/ dia, enquanto a imunoglobulina anti-RhD (anti-D) pode ser utilizada como tratamento alternativo para elevação na contagem plaquetária, sendo ineficaz em pacientes que realizaram esplenectomia. Apesar de a IVIg ser mais cara do que glicocorticoides, ela é mais bem tolerada e geralmente é considerada uma terapia segura devido aos efeitos colaterais mínimos, com indução da recuperação da contagem de plaquetas em alguns dias. A IVIg é um produto sanguíneo enriquecido com anticorpos IgG que é obtido por meio da coleta e agrupamento de plasma humano de vários milhares de doadores, esta apresentação indicação para pacientes com PTI em condições críticas de sangramento, como um procedimento de resgate de emergência e até mesmo para pacientes refratários aos tratamentos convencionais (ALMIZRAQ; BRANCH, 2021).

De maneira complementar, Mazzuconni *et al.*, (2024) realizaram um estudo durante período de 8 anos com 144 pacientes, com PTI, com administração de prednisona e dexametasona, por conseguinte, observaram que a dexametasona permite uma resposta efetiva inicial, mas uma resposta menos duradora a longo período, ainda relataram que o seu uso seria melhor aplicado quando o paciente necessita de um aumento na contagem de plaquetas, sendo os efeitos adversos melhor tolerados também do que durante o ensaio clínico com prednisona, concluíram que corticoides são eficazes durante a primeira linha de tratamento para adultos com PTI, com dexametasona demonstrando melhor resposta inicial enquanto prednisona uma resposta mais efetiva a longo prazo.

O caplacizumabe é um novo nanocorpo humanizado direcionado ao fator de von Willebrand que bloqueia a agregação plaquetária, foi o primeiro medicamento aprovado na União Europeia para PTI em 2018, apresentou um efeito rápido em poucas horas, prevenindo a formação de trombos. O caplacizumabe precoce demonstrou reduzir o tempo de resposta clínica, refratariedade, taxa de mortalidade e taxa de recorrência, e é eficaz tanto no episódio inicial quanto na exacerbação ou recaída (VÖLKER *et al.*, 2023). Enquanto, Gravillak *et al.*, (2023) realizaram um estudo e relataram que caplacizumabe pareceu ser eficaz em atingir a normalização plaquetária em média de 4 dias e remissão

clínica. Foi bem tolerado, sem descontinuação devido a eventos adversos com recuperação do ADAMTS13 em > 10% foi finalmente alcançada em 9 de 11 pacientes.

MÉTODOS TERAPÊUTICOS PARA PÚRPURA TROMBOCITÁRIA IDIOPÁTICA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Em relação à população pediátrica a contagem de plaquetas apresentada é de $18,1 \times 10^9/L$, enquanto na PTI adulta a contagem é de $25,4 \times 10^9/L$. A história familiar de trombocitopenia é mais significativa na PTI adulta em comparação à PTI pediátrica. As taxas de tratamento são maiores na PTI pediátrica, pois respondem ao tratamento melhor do que adultos com PTI (GRACE; LAMBERT, 2022). Não há teste diagnóstico para PTI, portanto, quando um paciente pediátrico apresenta trombocitopenia, o médico deve considerar se o diagnóstico é mais provável de ser PTI ou distúrbio plaquetário hereditário. Portanto, uma abordagem cuidadosa e abrangente para a avaliação diagnóstica é fundamental para o tratamento ideal (ROSU *et al.*, 2023).

Crianças com PTI são muito mais propensas do que adultos a apresentar remissão espontânea da doença, com até 70% dos pacientes pediátricos resolvendo em 6 meses, em comparação com apenas 45% dos adultos. Dado o menor risco de sangramento grave, independentemente da contagem de plaquetas, a probabilidade de remissão espontânea e os efeitos colaterais substanciais das terapias de PTI, o tratamento de primeira linha para PTI pediátrica geralmente é uma observação cuidadosa (BAHOUSH; POORASGARI; NOJOMI, 2020). Enquanto, a transfusão de plaquetas sozinha normalmente não é recomendada, exceto em uma emergência, e geralmente não tem sucesso em produzir um aumento de contagem de plaquetas a longo prazo, devido ao mecanismo autoimune subjacente que destruirá as plaquetas do doador e paciente (DE BARROS TORELLI *et al.*, 2023).

Menos de 5% dos pacientes pediátricos apresentam sintomas hemorrágicos graves e refratários aos tratamentos convencionais. Ao escolher a abordagem terapêutica, o clínico deve equilibrar a eficácia dos tratamentos de longo prazo, especialmente se sobrecarregados por efeitos colaterais importantes, com a qualidade de vida do paciente jovem e sua família. A esplenectomia representa uma opção de tratamento potencialmente bem-sucedida em pacientes com PTI crônica ou refratária, é considerada como segunda linha de tratamento para pacientes pediátricos, a esplenectomia é eficaz em 70% a 80% dos casos de trombocitopenia imune crônica pediátrica (PINCEZ *et al.*, 2022). Neste sentido, o quadro clínico pode demonstrar sinais que incluem a formação espontânea de hematomas

denominada como púrpura e petéquias em extremidades quando a contagem está <10.000 por μ l, sangramento das narinas e gengivas e menorragia, qualquer um dos quais pode ocorrer se a contagem de plaquetas estiver abaixo de 20.000 por μ l, enquanto <5.000 por μ l pode ocorrer hemorragia subaracnóidea ou intracerebral (ELMACHITY; ALFERJANI; MAHMMED, 2021).

Devido à irreversibilidade do procedimento e à falta de previsões sobre os resultados a longo prazo. Na idade pediátrica, o alto risco infeccioso secundário à esplenectomia, principalmente na idade pré-escolar, entretanto, limita consideravelmente sua indicação. As diretrizes da AIEOP sugerem adiar a esplenectomia após 5 a 6 anos, preferencialmente em pessoas crônicas há pelo menos 4 anos, nas quais a terapia médica é ineficaz, viciante ou causa toxicidade excessiva. Nas últimas décadas, houve o advento de opções terapêuticas de nível II, como rituximabe, agonistas de receptores de trombopoietina e micofenolato, que podem ser uma alternativa válida à esplenectomia em pacientes sintomáticos e não responsivos à PTI aos tratamentos de nível I (AYAD; GRACE; AL-SAMKARI, 2022).

Cabrera-Bernal *et al.*, (2021) observaram que dois ensaios clínicos randomizados avaliaram a eficácia e os efeitos colaterais da IVIG em comparação com a imunoglobulina anti-D (anti-D Ig) para o tratamento de PTI aguda, referente ao primeiro ensaio os pacientes pediátricos avaliados apresentavam contagem de plaquetas abaixo de $20 \times 10^9/L$ e receberam uma dose intravenosa única de anti-D Ig 75 μ g/kg ou IVIG 1 g/kg por dois dias consecutivos, entretanto o outro ensaio clínico relatado avaliou a administração de anti-D Ig em doses de 50 μ g/kg por via intravenosa e doses repetidas de IVIG de 250 mg/kg por 2 dias consecutivos. Pode ser concluído que não se apresentou distinção quanto ao aumento da contagem de plaquetas 72 horas após o início do tratamento ou na resposta 7 dias após o início do tratamento, sendo impreciso. Enquanto, Elmachity (2021) *et al.*, relatam que os efeitos adversos podem ser: cefaleias, náuseas, vômitos e febre.

De acordo com o autor supracitado, os agonistas do receptor de trombopoietina são agentes farmacêuticos que estimulam a produção de plaquetas na medula óssea. Dois desses produtos estão atualmente disponíveis: romiplostina é uma proteína de fusão estimulante da trombopoiese que é administrada por injeção subcutânea, eltrombopag é um agente administrado por via oral com um efeito semelhante ao do romiplostina, que também aumenta a contagem de plaquetas e diminui o sangramento de forma dependente da dose.

As principais diretrizes regionais e internacionais recentemente atualizadas apoiam o uso de romiplostina para o tratamento de crianças com PTI. As diretrizes da Sociedade Americana de Hematologia (ASH) recomendaram o uso de romiplostina como terapia de

segunda linha em todos os pacientes que requerem intervenção e que não responderam ao tratamento de primeira linha (GRAINGER *et al.*, 2021). Complementarmente, Iran *et al.*, (2023) descreveram cinco ensaios clínicos que investigaram romiplostina em crianças com PTI em mais do que 6 meses de duração, os estudos demonstraram a eficácia do romiplostina em atingir e manter respostas plaquetárias na população geral. Além disso, o tratamento de longo prazo com romiplostina foi bem tolerado, com um baixo número de eventos adversos graves relacionados ao tratamento relatados.

Em relação ao eltrombopag Torelli *et al.*, (2023) investigaram os efeitos do eltrombopag em adultos e crianças juntos na mesma análise, demonstrando resultados significativos na resposta plaquetária global, uso de terapia de resgate e incidência de sangramento significativo, apesar de uma menor incidência de sangramento, o eltrombopag não demonstrou uma resposta plaquetária melhor, exigindo mais estudos para obter resultados mais robustos, no entanto, preveniu mortalidade.

Remissões persistentes foram relatadas recentemente após a retirada gradual da droga em pacientes que alcançaram remissão completa durante o tratamento com eltrombopag. De qualquer forma, os dados disponíveis em pediatria são, neste momento, muito escassos. Para a romiplostina, três estudos mostraram uma taxa de resposta plaquetária comparável à de adultos (88% dos pacientes), com duração mediana de resposta (PLTs > 50.000/mm³) de 7 semanas (EVANGELIDIS *et al.*, 2025). Uma avaliação em relação à qualidade de vida percebida pelos pais do paciente revelou melhora significativa. Sobre o uso de eltrombopag, um estudo randomizado para controlado (Estudo PETIT2) de 92 crianças com PTI crônica têm evidência de resposta plaquetária sustentada em 40% dos sujeitos tratados, em comparação efeitos colaterais leves (nasofaringite, tosse, infecções do trato respiratório superior) e uma porcentagem de reações adversas graves comparáveis às do grupo controle (HILL; NEWLAND, 2015).

Dentre outros métodos farmacológicos, o micofenilato mofetil (MMF) é um imunossupressor amplamente utilizado na profilaxia da rejeição pós-transplante de órgãos e no contexto de algumas doenças autoimunes, onde tem demonstrado tolerabilidade aceitável. Os dados disponíveis sobre seu uso na PTI crônica e resistente vêm de alguns estudos retrospectivos realizados principalmente em adultos (BRADBURY *et al.*, 2021). Estudos recentes em pequenas séries de pacientes pediátricos com PTI crônica e resistente sugerem seu potencial papel como terapia de segunda ou terceira linha em pacientes refratários. Poderia, portanto, representar uma opção terapêutica em pacientes responsivos a tratamentos mais agressivos, mas dependentes de terapias de manutenção. O MMF

provou ser bem tolerado. Os efeitos colaterais mais comuns são dor de cabeça, dor abdominal e dermatite, com suspensão da administração em alguns casos (TAYLOR et al., 2015).

CONCLUSÃO

Há várias terapias novas e eficazes para PTI que foram introduzidas durante a última década, e nossa compreensão da carga da doença e seu efeito na qualidade de vida se expandiu. Ambas influenciaram significativamente nossa abordagem atual para o tratamento da PTI. Por conseguinte, os corticosteroides, antes administrados por muitos meses, agora são fortemente recomendados para serem descontinuados por 6 a 8 semanas. A esplenectomia, a terapia padrão de segunda linha por décadas, agora é recomendada para ser adiada por pelo menos 1 a 2 anos, permitindo que mais pacientes alcancem a remissão com terapias médicas antes de considerar uma opção cirúrgica. Infelizmente, ainda não há biomarcadores confiáveis que possam ser usados para orientar o tratamento. No entanto, as opções terapêuticas atuais têm eficácia variável, perfis de segurança, mecanismos de ação e modos de administração.

Como resultado, uma abordagem individualizada para o tratamento é aconselhada, onde o envolvimento, as preferências e os valores do paciente se tornam centrais para a escolha da terapia. Portanto, necessita-se de mais estudos e ensaios clínicos com execução confiável com boa seleção de pacientes.

REFERÊNCIAS

ALMIZRAQ, R. J.; BRANCH, D. R. Efficacy and mechanism of intravenous immunoglobulin treatment for immune thrombocytopenia in adults. *Annals of Blood*, v. 6, p. 2–2, mar. 2021. Disponível em: <<https://aob.amegroups.com/article/view/6137/html>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

AYAD, N.; GRACE, R. F.; AL-SAMKARI, H. Thrombopoietin Receptor Agonists and Rituximab for Treatment of Pediatric Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Clinical Trials. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 69, n. 3, p. e29447, mar. 2022. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.29447>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

BAHOUSH, G.; POORASGARI, A.; NOJOMI, M. Relationship of Primary Immune Thrombocytopenic Purpura and Atopia among Children: A Case Control Study. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 11717, 16 jul. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-020-68647-2>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

BRADBURY, C. A. et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 10, p. 885–895, 2 set. 2021. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2100596>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

CABRERA-BERNAL, E. V. et al. Evidence-based clinical practice guideline for the management of primary immune thrombocytopenia (ITP) in pediatric population. *Revista de la Facultad de Medicina*, v. 69, n. 3, p. e82382, 26 mar. 2021. Disponível em: <<https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/82381>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

DE BARROS TORELLI, D. F. H. et al. Eltrombopag for Adults and Children with Immune-Refractory Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 12, p. 3872, 6 jun. 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/12/12/3872>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

DEPARTMENT OF PEDIATRICS, SCHOOL OF MEDICINE, AMIRKABIR HOSPITAL, ARAK UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES, ARAK, IRAN et al. Comparison of the efficacy and complication of Romiplostim and Rituximab in children with Chorionic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Journal of Vessels and Circulation*, v. 4, n. 3, p. 101–108, 1 jul. 2023. Disponível em: <<https://jvessels.muq.ac.ir/article-1-275-en.html>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

DOYLE, A. J. et al. Long-Term Risk of Relapse in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and the Role of Anti-CD20 Therapy. *Blood*, v. 141, n. 3, p. 285–294, 19 jan. 2023. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/141/3/285/486975/Long-term-risk-of-relapse-in-immune-mediated>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

ELMACHITY, N. N.; ALFERJANI, Dr. M. M.; MAHMED, Dr. R. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Patients Admitted to Benghazi Children Hospital. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, v. 9, n. 6, p. 779–793, 3 jun. 2021. Disponível em: <https://saspublishers.com/media/articles/SJAMS_96_779-793.pdf>. Acesso em: 6 fev. 2025.

EVANGELIDIS, P. et al. Impact of Thrombopoietin Receptor Agonists on Pathophysiology of Pediatric Immune Thrombocytopenia. *Current Issues in Molecular Biology*, v. 47, n. 1, p. 65, 18 jan. 2025. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1467-3045/47/1/65>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

GAVRIILAKI, E. et al. Caplacizumab for immune thrombotic thrombocytopenic purpura: real-world multicenter data. *Frontiers in Medicine*, v. 10, p. 1226114, 11 out. 2023. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1226114/full>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

GERNSHEIMER, T. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Mechanisms of Pathogenesis. *The Oncologist*, v. 14, n. 1, p. 12–21, 1 jan. 2009. Disponível em: <<https://academic.oup.com/oncolo/article/14/1/12/6397484>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

GHANIMA, W.; GERNSHEIMER, T.; KUTER, D. J. How I Treat Primary ITP in Adult Patients Who Are Unresponsive to or Dependent on Corticosteroid Treatment. *Blood*, v. 137, n. 20, p. 2736–2744, 20 maio 2021. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/137/20/2736/475696/How-I-treat-primary-ITP-in-adult-patients-who-are>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

GRACE, R. F.; LAMBERT, M. P. An Update on Pediatric ITP: Differentiating Primary ITP, IPD, and PID. *Blood*, v. 140, n. 6, p. 542–555, 11 ago. 2022. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/140/6/542/476789/An-update-on-pediatric-ITP-differentiating-primary>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

GRAINGER, J. D. et al. Romiplostim in Children with Newly Diagnosed or Persistent Primary Immune Thrombocytopenia. *Annals of Hematology*, v. 100, n. 9, p. 2143–2154, set. 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s00277-021-04590-0>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

HILL, Q. A.; NEWLAND, A. C. Fatigue in Immune Thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, v. 170, n. 2, p. 141–149, jul. 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13385>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

ITO, M. et al. Incidence and Outcomes of Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura in Children: A Retrospective Study in a Single Institution. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 14263, 12 jul. 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-021-93646-2>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

KREMER HOVINGA STREBEL, J. A. et al. The Role of ADAMTS13 Activity Levels on Disease Exacerbation or Relapse in Patients with Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Post Hoc Analysis of the Phase 3 HERCULES and Post-HERCULES Studies. *Blood*, v. 140, n. Supplement 1, p. 5651–5653, 15 nov. 2022. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/5651/492688/The-Role-of-ADAMTS13-Activity-Levels-on-Disease>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

LEE, J. M. Advances in Management of Pediatric Chronic Immune Thrombocytopenia: A Narrative Review. *Journal of Yeungnam Medical Science*, 9 jan. 2023. Disponível em: <<http://www.e-jyms.org/journal/view.php?doi=10.12701/jyms.2022.00745>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

MAZZUCCONI, M. G. et al. Prednisone vs High-Dose Dexamethasone in Newly Diagnosed Adult Primary Immune Thrombocytopenia: A Randomized Trial. *Blood Advances*, v. 8, n. 6, p. 1529–1540, 26 mar. 2024. Disponível em: <<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/8/6/1529/514596/Prednisone-vs-high-dose-dexamethasone-in-newly>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

OKHOTA, S. et al. Shear Stress-Induced Activation of von Willebrand Factor and Cardiovascular Pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 20, p. 7804, 21 out. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/20/7804>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

ÖZPOLAT, H. T.; STOLLA, M. Rituximab in the Treatment of Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Rituximab in TTP. *Blood Transfusion*, v. 21, n. 5, 17 mar. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.2450/BloodTransfus.503>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

PINCEZ, T. et al. Determinants of Long-Term Outcomes of Splenectomy in Pediatric Autoimmune Cytopenias. *Blood*, v. 140, n. 3, p. 253–261, 21 jul. 2022. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/140/3/253/485006/Determinants-of-long-term-outcomes-of-splenectomy>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

ROSU, V. E. et al. Predictor Factors for Chronicity in Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Children*, v. 10, n. 6, p. 911, 23 maio 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2227-9067/10/6/911>>. Acesso em: 4 fev. 2025.

SAFAPOUR, A.; ALGHASI, A.; ABOLNEZHADIAN, F. Recurrence Rate in Patients with Acute Immune Thrombocytopenic Purpura in Ahvaz, Southwest of Iran: Corticosteroids versus Intravenous Immunoglobulin. *Journal of Preventive Epidemiology*, v. 6, n. 1, p. e03–e03, 29 maio 2021. Disponível em: <<https://jprevepi.com/Article/jpe-18134>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

SANJEEVI, A. et al. Impact of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) on Venous Thromboembolism/Pulmonary Embolism in Immune Thrombocytopenic Purpura- an NIS 2020 Database Analysis. *Blood*, v. 144, n. Supplement 1, p. 3953–3953, 5 nov. 2024. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/144/Supplement%201/3953/529231/Impact-of-Intra-venous-Immunoglobulin-IVIg-on>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

SUKUMAR, S.; LÄMMLE, B.; CATALAND, S. R. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 3, p. 536, 2 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/10/3/536>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

TAYLOR, A. et al. Mycophenolate Mofetil Therapy for Severe Immune Thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, v. 171, n. 4, p. 625–630, nov. 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13622>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

THAKRE, R.; GHARDE, P.; RAGHUWANSHI, M. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Current Limitations and Management. *Cureus*, 23 nov. 2023. Disponível em: <<https://www.cureus.com/articles/184687-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-current-limitations-and-management>>. Acesso em: 4 fev. 2025.

UPRETI, H. et al. Reduced ADAMTS13 Activity during TTP Remission Is Associated with Stroke in TTP Survivors. *Blood*, v. 134, n. 13, p. 1037–1045, 26 set. 2019. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/134/13/1037/374919/Reduced-ADAMTS13-activity-during-TTP-remission-is>>. Acesso em: 5 fev. 2025.

VÖLKER, L. A. et al. Impact of First-Line Use of Caplacizumab on Treatment Outcomes in Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 21, n. 3, p. 559–572, mar. 2023. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622076243>>. Acesso em: 6 fev. 2025.

ZHU, X.-L. et al. Prednisone plus IVIg Compared with Prednisone or IVIg for Immune Thrombocytopenia in Pregnancy: A National Retrospective Cohort Study. *Therapeutic Advances in Hematology*, v. 13, p. 20406207221095226, jan. 2022. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20406207221095226>>. Acesso em: 5 fev. 2025.