



Tratamento da trombocitopenia imune primária em adultos: uma revisão de literatura

Treatment of primary immune thrombocytopenia in adults: a literature review

Vinicius Brandão de Souza^{1,2}, Diego Rainer Caribe de Freitas da Silva^{1,2}, Marcos Daniel de Deus Santos^{1,2}

RESUMO

Introdução: A trombocitopenia imune primária é um distúrbio autoimune caracterizado por plaquetopenia isolada e consequentes fenômenos hemorrágicos, cujo mecanismo está relacionado a destruição plaquetária por autoanticorpos, assim como desregulação da megacariopoiese. A apresentação clínica é caracterizada por plaquetopenia $<100.000/\text{mm}^3$ e presença de sangramentos mucocutâneos variados, sendo necessária a exclusão de outras causas de plaquetopenia para diagnóstico. O tratamento tem o objetivo de reduzir o risco hemorrágico aumentando o nível plaquetário, através de terapias que envolvem: corticoide, imunossuppressores, agonista do receptor de trombopoetina (ARTPO) e esplenectomia. **Objetivos:** Revisar e descrever o tratamento em cenário tanto de doença recém diagnosticada quanto em doença persistente/crônica. **Métodos:** Revisão narrativa da literatura realizada na base de dados do *Pubmed*, considerando artigos usando o termo de pesquisa "Immune Thrombocytopenia treatment in adults". **Conclusão:** O manejo da trombocitopenia imune primária em adultos pode ser desafiador, visto a alta taxa de evolução para a forma crônica, necessitando de tratamentos recorrentes em cenários de recaída e terapias com algum grau de imunossupressão, impactando a morbidade e qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Trombocitopenia imune; Corticoide; Esplenectomia; Rituximabe.

ABSTRACT

Introduction: Primary Immune Thrombocytopenia is an autoimmune disorder characterized by isolated thrombocytopenia and consequent hemorrhagic phenomenon, which mechanism is related to platelet destruction by autoantibodies, as well as dysregulation of megakariopoiesis. The clinical presentation is characterized by thrombocytopenia $<100,000/\text{mm}^3$ and the presence of varied mucocutaneous bleeding, requiring the exclusion of other causes of thrombocytopenia for diagnosis. Treatment aims to reduce bleeding risk by increasing platelet levels, through therapies that involve corticosteroids, immunosuppressants, thrombopoietin receptor agonist (ARTPO) and splenectomy. **Objectives:** Review and describe treatment in the setting of both newly diagnosed disease and persistent/chronic disease, bringing together international protocols and those published by the Brazilian Ministry of Health. **Methods:** Bibliographic review carried out in the *Pubmed* database, considering articles with the keyword "Immune Thrombocytopenia treatment in adults". **Conclusion:** The management of primary immune thrombocytopenia in adults can be challenging, given the high rate of progression to the chronic form, requiring recurrent treatments in relapse scenarios and therapies with some degree of immunosuppression, impacting the patient's morbidity and quality of life.

Keywords: Immune thrombocytopenia; Corticosteroids; Splenectomy; Rituximab.

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência

felipeheimbeck@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Vinicius Brandão de Souza, Diego Rainer Caribe de Freitas da Silva, Marcos Daniel de Deus Santos.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

15/2/2024

Aprovado:

7/4/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) ou Trombocitopenia imune é um distúrbio hemorrágico adquirido, caracterizado por plaquetopenia em graus variados e tendência hemorrágica. Este fenômeno ocorre como consequência de uma complexa desregulação imunológica ainda parcialmente compreendida¹ envolvendo mecanismos de destruição plaquetária induzida por autoanticorpo, desregulação da megacariopoiese² e desbalanceamento de linfócitos T helper (TH1/Th2), com destruição plaquetária por linfócitos T citotóxicos³. Além disso, há evidências de que a perpetuação, predisposição e características clínicas do fenômeno imune tem associação com fatores genéticos, incluindo polimorfismo em genes que participam da transcrição de citocinas e seus receptores e polimorfismos em genes que regulam a atividade celular de linfócitos T⁴. Publicação recente, demonstrou um aumento da prevalência de HLA-DRw2 e alelos DRB1*O410 em algumas etnias¹, associados a diferentes respostas terapêuticas ao corticoide.

A PTI é um distúrbio com incidência anual em cerca de 1-6 casos por 100.000 adultos⁵ e passou por várias definições, sendo o último consenso pelo *International Working Group (IWG)* em 2007, definindo-a como primária ou secundária e em diferentes fases clínicas, conforme exposto no Quadro

1. Por definição, a PTI Primária é um distúrbio autoimune caracterizado por trombocitopenia isolada (contagem plaquetária inferior a 100.000/mm³), na ausência de outras condições que podem estar associadas a trombocitopenia (PTI Secundária), sendo um diagnóstico de exclusão⁶.

Por ser condição com tendência hemorrágica, esta é sua principal apresentação clínica. O sangramento devido a plaquetopenia pode ocorrer em cerca de 2/3 terços dos pacientes, sendo aqueles mucocutâneos os mais prevalentes. Dentre as taxas de sangramento grave há uma estimativa de 10%, com sangramento intracerebral em cerca de 1.4% destes⁷. Devido a sua alta prevalência e maior tendência de evolução para fase crônica em adultos, torna-se necessária a discussão quanto ao manejo farmacológico para redução de risco hemorrágico. Esta publicação tem o objetivo de revisar e descrever o tratamento em cenário tanto de doença recém diagnosticada quanto em doença persistente/crônica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura em relação ao tratamento da PTI em adultos em sua forma primária. A pesquisa bibliográfica inclui artigos publicados na base de dados *Pubmed* até dezembro de 2023, considerando artigos usando o termo de

QUADRO 1. Termos e definições em Púrpura Trombocitopênica Imune

Variável	Duração / Contagem
PTI recém diagnosticada:	< 3 meses.
PTI persistente:	Entre 3 e 12 meses.
PTI crônica	> que 12 meses.
Remissão	> 100.000/mm ³ aos 12 meses.
Dependente de corticoide	Necessidade de prednisona contínua > 5 mg/d (ou equivalente de corticoide) ou ciclos frequentes de corticoide para manter uma contagem de plaquetas \geq 30.000/mm ³ e/ou para evitar sangramento.
Resposta Inicial	\geq 30.000/mm ³ e pelo menos duplicando o valor basal em 1 mês .
Resposta duradoura	\geq 30.000/mm ³ e pelo menos duplicação da contagem basal aos 06 meses.
Resposta precoce	\geq 30.000/mm ³ e pelo menos duplicando o valor basal em 01 semana.

Fonte: Adaptador de Neunert et al.¹⁰.

pesquisa “*Immune Thrombocytopenia treatment in adults*”, e filtro de busca para revisões sistemáticas e estudos randomizados, além de documentos do Ministério da Saúde, como o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de PTI, de março 2019 (CONITEC) e a diretriz da *American Society of Hematology 2019: Guideline for Immune Thrombocytopenia*. Nossa busca identificou 1333 referências. Após triagem de título e resumo, selecionamos 36 referências, as mais relevantes.

DISCUSSÃO

O objetivo no tratamento da PTI em adultos é reduzir o risco de sangramento, independentemente da normalização da contagem plaquetária. Portanto, apenas um subgrupo com maior risco terá indicação de tratar. O risco geral de sangramento grave é baixo¹, porém o risco é maior nos indivíduos com sangramento prévio; contagem plaquetária < 10.000/mm³ e/ou maiores de 60 anos⁸.

Portanto, a atual indicação de tratamento em pacientes recém diagnosticados são aqueles com plaqueta inferior a <30.000/mm³ assintomáticos ou com sangramento mucocutâneo menor, ponderando outros fatores adicionais de risco de sangramento, como uso de anticoagulantes/antiagregantes

plaquetários, idade, comorbidades e necessidade de procedimentos futuros⁸. Além destas recomendações, a CONITEC preconiza um ponto de corte inferior a 20.000/mm³ em pacientes assintomáticos, como necessidade de início de tratamento⁹.

Tratamento de primeira linha em pacientes recém diagnosticados

Não há grandes estudos clínicos comparando a melhor estratégia inicial de tratamento em adultos, e as diretrizes demonstram que as opções iniciais de tratamento são: corticoide e Imunoglobulina Intravenosa Humana (IVIg). A imunoglobulina anti-D, apesar de ser usada em alguns países em pacientes Rh positivos, a saber, portadores do antígeno D em suas hemácias, não tem seu uso liberado para esta indicação no Brasil^{10,11}. O manejo intra-hospitalar é preferível em pacientes com sangramentos mucocutâneos e plaquetas <10.000/mm³, e aqueles com sangramentos graves¹². A escolha da terapia vai depender da gravidade de apresentação do sangramento e da necessidade de incremento plaquetário. A gravidade dos sangramentos é definida no Quadro 02.

Sangramento severo/crítico

Apesar da baixa frequência, este subtipo de sangramento apresenta o cenário mais desafiador no

QUADRO 2. Definição da gravidade de sangramento da Organização Mundial da Saúde

Grau	Sintomas
Grau 1	1: Petéquias / Púrpuras localizadas em até 2 localizações, ou esparsas / não confluentes; 2: Sangramento orofaríngeo, epistaxe com duração.
Grau 2	1: Melena, hematêmese, hemoptise, presença de sangue vivo nas fezes, sangramento musculoesquelético ou tecidos moles sem necessidade de transfusão de CH nas últimas 24 horas e sem instabilidade hemodinâmica; 2: Epistaxe volumosa ou sangramento orofaríngeo com duração > 30 minutos; 3: Sangramento oral que cause um grande desconforto; 4: Petéquias/Púrpuras difusas; 5: Hematomas múltiplos com >2 cm cada ou único com >10cm; 6: Hematúria visível.
Grau 3	1: Sangramento com necessidade de transfusão de CH nas últimas 24 horas e sem instabilidade hemodinâmica; 2: Sangramento importante em fluidos de cavidades; 3: Sangramento cerebral visível em tomografia sem sinais e sintomas neurológicos.
Grau 4	1: Sangramento debilitante incluindo sangramento de retina com déficit visual; 2: Sangramento cerebral não fatal com sinais e sintomas neurológicos; 3: Sangramento associado com instabilidade hemodinâmica (hipotensão, queda > 30mmHg na pressão sistólica ou diastólica); 4: Sangramento fatal de qualquer origem.

Fonte: Adaptado do *Manual de Transfusão* publicado pela Fundação Pró-Sangue, 2018³⁷.

manejo dos pacientes com PTI, exigindo rápido aumento plaquetário.

A droga de escolha para manejo de sangramentos graus 3 (severo) e 4 (crítico) é a IVIg associada ou não a corticoide¹³. A imunoglobulina interfere na captação de plaquetas ligadas a autoanticorpos pelo sistema reticuloendotelial. A IVIg é realizada na dose de 0,8-1g/kg/dia em dose única^{11,12}, podendo ser repetida em 24h (caso plaqueta <50.000/mm³), e é a abordagem preferencial devido a velocidade de incremento plaquetário⁹. O racional da combinação IVIg + corticoide vem de um ensaio clínico duplo cego que comparou imunoglobulina com ou sem alta dose de metilprednisona em crianças com PTI e sangramento grave. A taxa de reposta em 24h, definida como plaquetas >50.000/mm³, foi significativamente maior em terapia combinada (77% x 50%)¹⁴. Entretanto, a taxa de reposta após 03 semanas é semelhante entre ambas as estratégias de tratamento¹⁵.

A imunoglobulina anti-D na dose de 75µg/kg está associada a reações hemolíticas severas, não sendo recomendada pela CONITEC e sendo uma possível estratégia em caso de ausência de IVIg¹².

A transfusão de plaquetas na PTI permanece controversa. Não há evidência de aumento de risco de trombose; contudo, também não há evidência de melhores desfechos clínicos¹⁶. Em uma análise retrospectiva conduzida por Ruchica *et al.*¹², as transfusões estiveram associadas a maior tempo de permanência hospitalar (2,2 dias; IC >95% = {1,96-2,41}) e custos, porém não tiveram associação com mortalidade (OR 1,02; IC 95% = {0,73-1,45}). Sendo assim, o melhor cenário de possível benefício em relação a transfusão de plaquetas seria em sangramentos críticos (principalmente aqueles em Sistema Nervoso Central) e como estratégia ponte até terapias com melhor eficácia, visto sua baixa durabilidade funcional (cerca de 01 hora).

Sangramento menor

A droga de escolha para o tratamento é o corticoide^{9,10,12}, com taxa de resposta ocorrendo entre 50% e 90%, mas apenas de 10% a 30% dos respondedores alcançam remissão duradoura¹⁷, não sendo recomendado exposições prolongadas devido aos efei-

tos adversos relacionados ao corticoide. O *guideline* da ASH 2019 recomenda o uso de prednisona/prednisolona ou dexametasona. A dexametasona tem menor efeito mineralocorticoide, tendo menos efeito *cushingoid* (0% x 13,4%) e ganho de peso (0% x 10,3%), quando comparado a prednisona¹⁸. Além disso, a dexametasona está associada a uma maior taxa de incremento plaquetário e redução de risco de sangramento^{11,18}. Um benefício da prednisona é a possibilidade de titulação da dose conforme efeito adverso, como desenvolvimento de hiperglicemia secundária e sintomas dispépticos. Entretanto, não há consenso em preferência de utilização de corticoide, sendo ambos similares.

A dose de dexametasona é de 40 mg/dia por 04 dias, podendo ser feito até 03 ciclos no intervalo de 14 dias, em caso de reposta não atingida^{9,10}.

A dose de prednisona/prednisolona recomendada é de 0,5 a 2mg/kg/dia por 2-3 semanas, com o objetivo de desmame preferencialmente em até 06 semanas^{9,10,11}. Em caso de não reposta em 2-3 semanas, o corticoide deve ser descontinuado em 01 semana, tendo como possibilidade de resgate o uso da imunoglobulina para incremento plaquetário conforme risco de sangramento¹¹. Caso o uso de corticoide ocorra por mais de 08 semanas em doses superiores a 5mg/dia, deve ser realizado suplementação de cálcio e vitamina D, para redução do risco de osteoporose, além de monitorização de densidade mineral óssea¹².

A metilprednisolona, em dose de 1 g EV/dia por 03 dias, pode ser usada como opção de corticoide em pacientes que falham a primeira linha, com 80% de taxa de reposta. Entretanto, estes pacientes necessitarão de corticoide oral de manutenção devido a ação curta de seu efeito^{9,19}.

Tratamento da PTI persistente e crônica

Pacientes que não respondem às estratégias de 1ª linha, ou necessitam de novo tratamento por recaída, iniciarão uma segunda linha, e devem ter seu diagnóstico reavaliados, levando em consideração diagnósticos diferenciais como: trombocitopenia induzida por drogas, síndrome mielodisplásica e trombocitopenias hereditárias²⁰. As opções para tratamento de segunda linha incluem os agonistas

do receptor de trombopoetina (AR-TPO), rituximabe e esplenectomia.

A escolha entre estas terapias deve se basear em características individuais de cada paciente e a intensão para uma maior imunossupressão ou não, sendo que não há ensaios clínicos comparando estas três estratégias²¹. Entretanto, o *guideline* da ASH de 2019, faz uma recomendação considerada de fraca força de evidência da escolha preferencial de AR-TPO sobre rituximabe, e rituximabe em relação a esplenectomia¹⁰.

Agonistas do receptor de trombopoetina

Os AR-TPO atuam estimulando a produção dos megacariócitos, ativando receptores da trombopoetina²⁰. As opções de tratamento incluem: eltrombopag, romiplostim e avatrombopag, sendo este último ainda não disponibilizado no Brasil. As taxas de resposta aos AR-TPO são superiores a 80%^{22,23}, sendo a escolha baseada na disponibilidade, custo e preferência de via de administração.

O Eltrombopag é usado na dose de 50-75mg diariamente, por via oral, com o inconveniente de exigir jejum prévio e posterior, por interferência em sua absorção na presença de alguns alimentos, principalmente aqueles com cátions²⁰. No estudo RAISE, que designou de forma aleatória 197 adultos com PTI crônica para receberem placebo x Eltrombopag, foi demonstrado uma redução de sangramento clinicamente significativos (33% x 55%), além uma taxa de resposta duradoura de 51% nos pacientes que já tinham sido submetidos a esplenectomia²⁴. Além disso, a possibilidade de remissão livre de tratamento vem sendo investigada, ainda sem recomendação formal para aplicabilidade prática. No estudo GIMEMA, pacientes que receberam Eltrombopag por 24 semanas, seguido de descontinuação lenta, obtiveram taxa de resposta livre de tratamento de 25%²⁵.

O romiplostim é administrado 01 vez por semana, por injeção subcutânea. É uma proteína recombinante que contém um peptídeo com quatro locais de ligação para o receptor TPO, ligado a um componente denominado "pepticorpo"²⁶. A dose utilizada é de 2-3 µg/kg semanalmente, com aumento nas contagens de plaquetas em torno de 80%^{27,28} e

redução de sangramento com melhora em qualidade de vida²⁹.

O Avatrombopag é usado na dose inicial de 20 mg/dia, podendo ser ingerido com alimentos e apresenta em comparação com Eltrombopag menor risco de hepatotoxicidade²⁰.

Em relação aos eventos adversos, todos os AR-TPO foram associados a um pequeno aumento de risco de trombose, mas ainda não há dados para determinação de risco real²⁰. Além disso outra alteração frequente da classe é a hepatotoxicidade, sendo necessária a monitorização durante o tratamento³⁰.

Rituximabe

O rituximabe é um anticorpo anti CD20, e a evidência para a sua utilização são taxas de resposta completa (plaquetas >150.000/mm³) em torno de 43%³¹, e taxas de respostas em longo prazo de 20%-40%^{11,32}. A taxa de remissão em longo prazo é maior em mulheres (61% x 17%) e em pacientes com diagnóstico de PTI inferior a 02 anos (59% x 19%)^{11,33}.

A dose de rituximabe para PTI é de 375mg/m² intravenosa, uma vez por semana, durante 04 semanas consecutivas, embora menores doses possam ser usadas, especialmente em associação com dexametasona, ainda com menor grau de evidencia²⁰.

Em relação aos efeitos adversos, eles incluem reações infusionais e imunossupressão prolongada²⁰, incluindo reativação de infecção pelo vírus da Hepatite B, além da possibilidade de leucoencefalopatia focal progressiva, embora seja um evento raro²⁰. Apesar dos robustos dados da literatura, é necessário salientar que o uso de rituximabe neste contexto segue como *off-label* em nosso meio.

Esplenectomia

O efeito da realização da esplenectomia está na remoção do maior sítio de fagocitose de plaquetas ligadas a autoanticorpos²⁰. Ela é preferível em pacientes com PTI crônica, visto a possibilidade de remissão completa, e em pacientes que desejam uma única terapia cirúrgica, com potencial de induzir remissão^{11,20}. A taxa de resposta completa (plaqueta > 100.000/mm³) ocorre em cerca de 77% dos pacientes, e 59% mantêm remissão ao longo de 10 anos³⁴.

Dentre os determinantes clínicos de resposta está a idade, devido a maior probabilidade de remissão em indivíduos <65 anos³⁵. Entretanto, a taxa de complicações a longo prazo é o principal fator para balancear a indicação da terapia, com as infecções por germes encapsulados sendo a complicação mais frequente (31%), seguidas de hemorragia (25%) e trombose (8%), incluindo 2% de fatalidade por infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral³⁴.

Na otimização perioperatoria da esplenectomia é recomendado imunizações contra germes encapsulados, nível plaquetário acima de 50.000/mm³, o que pode requerer resgate com corticoide e/ou IVgH ou mesmo agentes AR-TPO.

Outras terapias de linhas subsequentes

Em pacientes que não respondam ou tolerem as terapias descritas acima, existem algumas terapias possíveis, mas que demandam maior complexidade de manejo e potencialmente uma menor efetividade.

O fostamatinibe é uma dessas opções. Ele é um inibidor de tirosina quinase do baço (SYK) que reduz a taxa de fagocitose²⁰. A evidência para sua utilização vem de estudos clínicos Fase 3 (FIT1 e FIT2) que demonstraram em PTI crônica uma taxa de resposta de 54% (plaquetas >50.000/mm³), tendo uma média de manutenção de resposta de 28 meses³⁶.

Além disso, o uso de drogas imunossupressoras, como azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina e suas combinações com as terapias acima descritas, são opções possíveis no cenário de paciente refratário (sem resposta a 2 a 3 linhas de tratamento prévias). A CONITEC recomenda que a PTI refratária seja tratada preferencialmente com azatioprina ou ciclofosfamida, devido a maior experiência em seu uso⁹. Contudo, essa prática não encontra respaldo em estudos clínicos randomizados e duplo-cegos.

CONCLUSÃO

A PTI é uma doença adquirida, e cerca de 10% dos pacientes apresentam sintomas que demandam tratamento de primeira linha, com taxas de respostas

seguras para aquelas medicações iniciais. Contudo, o manejo de pacientes com PTI pode ser desafiador, principalmente no cenário de doença refratária ou persistente/crônica, no qual para minimizar risco hemorrágico haverá a necessidade de ponderar grau de imunossupressão e individualidades do paciente para escolha do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019;381(10):945–55.
2. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood.* 2003;102(3):887–95.
3. Liu X, Hou Y, Peng J. Advances in immunopathogenesis of adult immune thrombocytopenia. *Front Med.* 2013;7(4):418–24.
4. McCrae K. Immune thrombocytopenia: no longer 'idiopathic'. *Cleve Clin J Med.* 2011;78(6):358–73.
5. McKenzie CG, Guo L, Freedman J, Semple JW. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol.* 2013;163(1):10–23.
6. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113:2386.
7. Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2015;13:457.
8. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1991;77:31.
9. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de púrpura trombocitopênica idiopática. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
10. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3:3829.
11. Bussel JB, Cooper N, Boccia R, Zaja F, Newland A. Immune thrombocytopenia. *Blood.* 2020;135(9):605–17.
12. Arnold DM, Cuker A. Initial treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in adults. *UpToDate.* 2022.
13. Mithoowani S, Cervi A, Shah N, et al. Management of major bleeds in patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1783.
14. Carcao M, Silva M, David M, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study of IVIG vs. IVIG with high dose methylprednisolone in rapidly augmenting platelet counts in childhood ITP. *Blood.* 2016;128(22).

15. Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9300):23–9.
16. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, et al. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*. 2015;125:1470.
17. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 2005;106(7):2244–51.
18. Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016;127(3):296–302.
19. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168–86.
20. Arnold DM, Cuker A. Second-line and subsequent therapies for immune thrombocytopenia (ITP) in adults. *UpToDate*. 2023.
21. Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, et al. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am J Hematol*. 2019;94:118.
22. George JN, Terrell DR. New thrombopoietic agents: a new era in the management of patients with thrombocytopenia. *Hematologica*. 2008;93:1445.
23. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic immune thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD008235.
24. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for treatment of immune thrombocytopenia (RAISE): a phase 3, randomized, 6-month study. *Lancet*. 2011;377(9763):393–402.
25. Tremblay G, Dolph M, Roy AN, et al. Cost-effectiveness of eltrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia in the United States. *Clin Ther*. 2020;42(5):860–72.e8.
26. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;161:411.
27. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006;355:1672.
28. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol*. 2011;94:71.
29. George JN, Mathias SD, Go RS, et al. Improved quality of life for patients treated with romiplostim with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized controlled trials. *Br J Haematol*. 2009;144:409.
30. Kuter DJ, Allen LF. Avatrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist: results from two Phase 1, double-blind, dose-escalation, placebo-controlled studies. *Br J Haematol*. 2018;183:466.
31. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146(1):25–33.
32. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(25):5989–95.
33. Medeot M, Zaja F, Vianelli N, et al. Rituximab therapy in adults with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results. *Eur J Haematol*. 2008;81(3):165–69.
34. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow-up of 10 years. *Haematologica*. 2013;98(6):875–80.
35. Gonzalez-Porras JR, Escalante F, Pardal E, et al. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrs-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;91:236.
36. Bussel J, Arnold DM, Duliege AM, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol*. 2019;94(5):546–53.
37. Fundação Pró-Sangue. Manual de transfusão. São Paulo: Fundação Pró-Sangue; 2018.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: VBS, DRCFS, MDDS. Investigação: VBS, DRCFS, MDDS. Metodologia: VBS, DRCFS, MDDS. Coleta de dados: VBS, DRCFS, MOOS. Tratamento e análise de dados: VBS, DRCFS, MDDS. Redação: VBS, DRCFS, MOOS. Revisão: VBS, DRCFS, MDDS. Aprovação da versão final: VBS, DRCFS, MDDS. Supervisão: VBS, DRCFS, MDDS.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

Não se aplica.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Major Clarindo fundão, 110, Praia do Canto, Vitória/ES, Brasil. CEP: 29055-655.