

DOI: <https://doi.org/10.58871/conbrasca24.c30.ed05>

MANEJO ATUAL E NOVAS ABORDAGENS NO TRATAMENTO DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA

CURRENT MANAGEMENT AND NEW APPROACHES IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

HYORRANA HAMID ZARDA RIBEIRO RODRIGUES

Acadêmico do curso de medicina da Universidade de Caxias do Sul

FERNANDO MONARETTO POZZOBON

Acadêmico do curso de medicina da Universidade de Caxias do Sul

ÍISIS VITÓRIA TOSO RUSCHEL

Acadêmico do curso de medicina da Universidade de Caxias do Sul

LORENZO VIANNA BERWANGER SILVA

Acadêmico do curso de medicina da Universidade de Caxias do Sul

CAROLINA MOSNA

Acadêmico do curso de medicina da Universidade de Caxias do Sul

ANA CAROLINA MARTELLO

Acadêmico do curso de medicina da Universidade de Caxias do Sul

LETÍCIA APARECIDA FONSECA BRANCO

Acadêmico do curso de medicina da Universidade de Caxias do Sul

MARCIA ARAUJO LEITE

Médica formada pela Universidade Federal do Rio Grande, com especialização em Hematologia e Hemoterapia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora adjunta da disciplina de Hematologia pela Universidade de Caxias do Sul

RESUMO

Objetivo: Investigar o manejo atual e novas terapias para o tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), explorando alternativas para reduzir as taxas de recaídas associadas aos tratamentos de primeira e segunda linha. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura entre 2010 e 2024, nas bases de dados Pubmed, Embase e BVS, utilizando os descritores “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic”, “Therapeutics” e “Disease Management”. Foram encontrados 12.876 artigos, dos quais foram incluídos apenas revisões sistemáticas, ensaios clínicos e meta-análises, excluindo-se duplicatas, estudos em animais e associação da PTI a outras comorbidades, obtendo-se 24 artigos que melhor atenderam a esses critérios. **Resultados e discussão:** O tratamento da PTI visa manter uma contagem de plaquetas que previna hemorragias graves. A primeira linha consiste em corticosteroides, imunoglobulinas intravenosas (IVIg) e imunoglobulina anti-D (anti-D), eficazes em 70-90%,

mas com recaídas frequentes e efeitos colaterais significativos. Para casos refratários, a segunda linha inclui esplenectomia, rituximabe e agonistas do receptor de trombopoetina (TPO-RAs). A esplenectomia tem alta resposta inicial, mas é menos usada devido aos riscos e alternativas mais seguras. Rituximabe, um anticorpo monoclonal, é eficaz em 60% dos pacientes, mas com baixa remissão sustentada. Os TPO-RAs são eficazes em 60% dos casos para promover remissões sustentadas. Novas abordagens incluem combinações como micofenolato mofetil com glicocorticoides e fostamatinib, um inibidor da tirosina quinase do baço (SyK). O ácido all-trans-retinóico (ATRA), combinado com rituximabe, mostrou melhores resultados. Ciclosporina mostrou segurança e eficácia promissoras em casos refratários. O Rilzabrutinib, inibidor oral da tirosina quinase de Bruton (BTK), mostrou respostas rápidas e efeitos adversos leves, sendo promissor. **Considerações finais:** O tratamento da PTI avançou com novas terapias promissoras, mas são necessários estudos mais amplos e rigorosos para compreender a refratariedade e otimizar os tratamentos, garantindo remissão completa (RC), segurança, eficácia e qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Púrpura trombocitopênica idiopática; terapêuticas; controle de doença.

ABSTRACT

Objective: To investigate current management and new therapies for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), exploring alternatives to reduce relapse rates associated with first- and second-line treatments. **Methodology:** A narrative review of the literature from 2010 to 2024 was conducted using the Pubmed, Embase, and BVS databases, with the descriptors “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic,” “Therapeutics,” and “Disease Management.” A total of 12,876 articles were found, of which only systematic reviews, clinical trials, and meta-analyses were included, excluding duplicates, animal studies, and ITP associated with other comorbidities, resulting in 24 articles that best met these criteria. **Results and Discussion:** The treatment of ITP aims to maintain a platelet count that prevents severe bleeding. First-line treatments include corticosteroids, intravenous immunoglobulins (IVIg), and anti-D immunoglobulin, which are effective in 70-90% of cases but often lead to frequent relapses and significant side effects. For refractory cases, second-line options include splenectomy, rituximab, and thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs). Splenectomy has a high initial response rate but is less commonly used due to risks and safer alternatives. Rituximab, a monoclonal antibody, is effective in 60% of patients, but sustained remission is low. TPO-RAs are effective in 60% of cases for promoting sustained remissions. New approaches include combinations such as mycophenolate mofetil with corticosteroids and fostamatinib, a spleen tyrosine kinase (SyK) inhibitor. All-trans retinoic acid (ATRA), combined with rituximab, showed improved results. Cyclosporine demonstrated promising safety and efficacy in refractory cases. Rilzabrutinib, an oral Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, showed rapid responses and mild side effects, making it a promising option. **Final Considerations:** Treatment for ITP has advanced with promising new therapies, but further extensive and rigorous studies are needed to understand refractoriness and optimize treatments, ensuring complete remission (CR), safety, efficacy, and patient quality of life.

Keywords: Purpura thrombocytopenic idiopathic; therapeutics; disease management.

1 INTRODUÇÃO

A Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também conhecida como

Trombocitopenia Imune, é uma doença hematológica autoimune rara caracterizada pela trombocitopenia isolada persistente ou transitória com repetidas contagens de plaquetas periféricas (PLT) inferiores a $100 \times 10^9/L$ e, dependendo do grau de trombocitopenia, aumento do risco de sangramento (Lebowa, Zdziarska e Sacha, 2022; Neunert, 2013). Esse distúrbio afeta crianças e adultos de ambos os sexos e estima-se que a incidência de PTI seja de 2 a 5 por 100.000 pessoas na população em geral (Neunert *et al.*, 2019). A fisiopatologia envolve desregulação imunológica, com ativação de células T autorreativas e redução das células T reguladoras (Tregs), comprometendo a autotolerância e favorecendo a autoimunidade (Neunert, 2013).

Os sintomas são principalmente relacionados à trombocitopenia e incluem um risco elevado de sangramentos graves quando a contagem de plaquetas é inferior a $20-30 \times 10^9/L$. Embora a PTI possa ser frequentemente assintomática, pode manifestar-se por sangramentos mucocutâneos como petéquias, púrpuras e epistaxe, podendo evoluir para hemorragias internas em casos mais severos (Shah *et al.*, 2024; Matzdorff *et al.*, 2018). Em crianças, a doença costuma ser aguda e autolimitada, enquanto nos adultos, tende a ter uma forma crônica e insidiosa, com manifestações influenciadas pela idade, comorbidades e uso de medicamentos (Bansal, Rajendran e Singhi, 2014; Neunert, 2013). Algumas sintomatologias podem ocorrer em função do tratamento como a esplenectomia, aumentando o risco de infecção, bem como choque séptico e trombose (Matzdorff *et al.*, 2018).

O diagnóstico é de exclusão e envolve exames laboratoriais (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) e análise clínica para descartar outras causas de trombocitopenia (Matzdorff *et al.*, 2018). A biópsia de medula óssea é indicada em casos atípicos (Bansal, Rajendran e Singhi, 2014).

Os tratamentos atuais da PTI incluem terapias de primeira linha, como corticosteroides, imunoglobulinas intravenosas (IVIg) e imunoglobulina anti-D (anti-D), e opções de segunda linha, que abrangem diversas drogas. As terapias de segunda linha são necessárias devido às altas taxas de recaídas com a primeira linha. Com o surgimento de novas abordagens, este capítulo tem o objetivo de explorar tanto medicamentos já em uso quanto aqueles em estudo que se mostram promissoras para melhorar o tratamento da PTI (Lebowa, Zdziarska e Sacha, 2022; Comité Nacional de Hematología, 2019).

2 METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado através de uma revisão narrativa da literatura abrangendo o período de 2010 a 2024 nas bases de dados Pubmed, Embase e BVS, utilizando os descritores “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic”, “Therapeutics”, “Disease

Management”. Foram encontrados 12876 artigos, dos quais, foram selecionados apenas revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e meta-análises e excluiu-se relatos de casos, resultando em 861 artigos. Entre os estudos incluídos, foram excluídas duplicatas, pesquisas em animais e artigos que associavam a púrpura a outras comorbidades, resultando no uso efetivo de 24 publicações. Priorizaram-se publicações na língua inglesa, e que abordassem as terapias atuais, implicações clínicas e perspectivas futuras para o manejo da doença.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 TRATAMENTOS ATUAIS E SEUS DESDOBRAMENTOS

O tratamento da PTI visa alcançar uma contagem de PLT que previna hemorragias graves, ao invés de manter níveis normais. O *International Working Group* define remissão completa (RC) como $PLT \geq 100 \times 10^9/L$, enquanto a resposta ao tratamento é PLT entre 30 e $100 \times 10^9/L$ com duplicação em relação à linha de base. A contagem de $30 \times 10^9/L$ é frequentemente usada como limiar-alvo, embora em pacientes assintomáticos seja possível adotar limites mais baixos para equilibrar o risco de sangramento e a toxicidade do tratamento (Lebowa, Zdziarska e Sacha, 2022).

3.1.1 Tratamentos de primeira linha

O tratamento inicial da PTI deve ser cuidadosamente planejado, levando em conta vários fatores, como a contagem de PLT, a idade do paciente, a presença de sintomas hemorrágicos, a qualidade de vida relacionada à saúde, a necessidade de procedimentos médicos futuros e os possíveis efeitos colaterais dos tratamentos (Vianelli *et al.*, 2022; Comité Nacional de Hematología, 2019; Neunert, 2013).

Os tratamentos de primeira linha para PTI incluem corticosteroides, como prednisona (1 mg/kg/dia por 2-3 semanas) ou dexametasona (40 mg/dia por 4 dias, podendo ser repetida até 3 vezes), utilizados para aumentar rapidamente a contagem de PLT e controlar sangramentos, especialmente em emergências. IVIg e anti-D são alternativas para pacientes que não podem usar corticosteroides ou necessitam de resposta mais rápida, podendo ser combinados com corticosteroides em alguns casos. A eficácia inicial varia de 70% a 90%, mas até 80% dos pacientes podem ter recaídas, com apenas 10-20% alcançando resposta duradoura. Apesar de eficazes, esses tratamentos podem causar efeitos colaterais significativos, exigindo

redução gradual da dose e descontinuação (Lebowa, Zdziarska e Sacha, 2022; Vianelli *et al.*, 2022; Neunert, 2013).

Crianças recém-diagnosticadas com PTI e sangramento mínimo geralmente podem ser manejadas apenas com observação, pois hemorragias graves são raras. Quando necessário, o tratamento inicial pode incluir corticosteroides, IgIV ou anti-D, sendo as duas últimas opções preferidas para elevações rápidas das plaquetas, geralmente em 24 a 48 horas (Neunert, 2013).

3.1.2 Tratamentos de segunda linha

As opções de tratamento de segunda linha mais estudados incluem esplenectomia, rituximabe e agonistas do receptor de trombopoetina (TPO-RAs). Há uma falta de ensaios randomizados que orientem essa terapia, tornando essencial que os planos de tratamento sejam personalizados, considerando a perspectiva dos pacientes, as taxas de resposta esperadas e os possíveis efeitos colaterais. (Lebowa, Zdziarska e Sacha, 2022; Neunert, 2013)

A esplenectomia é uma opção eficaz para PTI refratária ou dependente de corticosteroides, com uma taxa de resposta inicial de cerca de 80% e manutenção de 60 a 70% em 5 anos. Contudo, com a introdução de tratamentos como rituximabe e TPO-RAs, é agora indicada apenas em casos resistentes a múltiplas terapias. Complicações podem incluir dificuldades no controle da contagem de plaquetas e recidivas nos primeiros 24 meses. A contagem de plaquetas deve ser ≥ 30 a $50 \times 10^9/L$, com corticosteroides ou IVIg usados para manter níveis seguros. Recomenda-se aguardar de 6 a 12 meses após o diagnóstico para realizar a esplenectomia. (Lebowa, Zdziarska e Sacha, 2022; Neunert, 2013)

O rituximabe é um anticorpo monoclonal que age sobre o antígeno CD20 nas células B, inicialmente desenvolvido para linfomas de células B. Sua capacidade de depleção rápida dessas células demonstrou eficácia no tratamento de doenças autoimunes como a PTI, sendo uma opção para pacientes resistentes a corticosteroides ou que necessitam de doses elevadas (Lebowa, Zdziarska e Sacha, 2022; Neunert, 2013; Wang *et al.*, 2018). Aproximadamente 60% dos pacientes com PTI respondem ao rituximabe, com 20% a 40% alcançando RC. Em crianças, as taxas de resposta inicial variam de 57% a 68%, e em adultos de 57% a 63%. No entanto, a remissão sustentada é menor, com taxas de 1 e 5 anos variando entre 33% e 26% nas crianças e 38% e 21% nos adultos, respectivamente (Lebowa, Zdziarska e Sacha, 2022; Neunert, 2013; Liang *et al.*, 2012).

Frequentemente o rituximabe é combinado com corticosteroides, como dexametasona, o que melhora as taxas de resposta, mas não reduz recidivas (Palau *et al.*, 2017). Alguns

pacientes não respondem ao tratamento, possivelmente devido à persistência de células plasmáticas antiplaquetárias no baço. Alterações nas células T, como o aumento de Tregs, sugerem que o benefício do rituximabe vai além da depleção das células B (Lebowa, Zdziarska e Sacha, 2022; Neunert, 2013).

Os TPO-RAs (eltrombopag, avatrombopag, romiplostim, hetrombopag) aumentam a produção de plaquetas na medula óssea e são eficazes em cerca de 60% dos casos de PTI crônica. Romiplostim também é usado para PTI recém-diagnosticada em adultos e ambos são aprovados para tratar PTI crônica refratária para adultos e crianças a partir de 1 ano de idade. Enquanto a maioria dos pacientes necessita de uso contínuo, entre 10% e 30% mantêm a resposta após a descontinuação (Lebowa, Zdziarska e Sacha, 2022; Mei *et al.*, 2024). Esses tratamentos ajudam a reduzir eventos hemorrágicos e melhoram a qualidade de vida. Estudos mostram que até 88% das crianças tratadas com romiplostim alcançam plaquetas $>50 \times 10^9/L$ por até 7 semanas, e TPO-RAs podem promover remissões sustentadas por meio da regulação de Tregs. Pacientes refratários podem precisar de transfusões associadas à imunoglobulina IV (Lebowa, Zdziarska e Sacha, 2022; Ozelo *et al.*, 2018).

3.1.3 Riscos dos tratamentos convencionais

Os tratamentos para PTI oferecem benefícios importantes, mas podem causar efeitos adversos significativos, o que exige uma avaliação criteriosa para cada caso.

Os corticosteroides, amplamente utilizados, estão associados a efeitos adversos como osteoporose, hipertensão, hiperglicemia, síndrome de Cushing e cataratas, devido ao impacto metabólico prolongado (Comité Nacional de Hematologia, 2019). Já a IVIg, embora geralmente bem tolerada, pode causar cefaleias intensas, além de raras reações alérgicas graves, como choque anafilático (Lebowa, Zdziarska e Sacha, 2022).

A esplenectomia, uma opção eficaz para estabilização plaquetária, aumenta significativamente o risco de infecções graves, especialmente por bactérias encapsuladas, além de complicações vasculares como hipertensão pulmonar e tromboembolismo. O uso contínuo de profilaxia antibiótica e vacinação é indispensável para mitigar esses riscos (Lebowa, Zdziarska e Sacha, 2022; Kou *et al.*, 2024).

O rituximabe pode causar reações à infusão e infecções. Em adultos, eventos graves ocorrem em 3,7% dos casos, incluindo infecções fatais, enquanto em crianças, a maioria dos efeitos é leve, com raros casos de reações graves, como doença do soro (Neunert, 2013). Além disso, há risco de reativação do vírus da hepatite B, o que exige monitoramento, e o alto custo

limita seu uso (Palau *et al.*, 2017).

Quanto aos TPO-RAs, as preocupações incluem a formação de reticulina na medula óssea e eventos tromboembólicos, embora a relação causal não esteja totalmente clara. O eltrombopag, em particular, apresenta risco de hepatotoxicidade em 10% dos pacientes, sendo a maioria dos casos reversível após a interrupção do tratamento (Lebowa *et al.*, 2022; Neunert, 2013).

Esses aspectos reforçam a importância de uma abordagem individualizada no manejo da PTI, equilibrando os benefícios terapêuticos com os potenciais riscos para garantir segurança e eficácia.

3.2 NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Apesar das diversas opções terapêuticas de segunda linha, ainda não há consenso sobre o tratamento ideal para pacientes com múltiplas recaídas, o que ressalta a necessidade de abordagens mais eficazes e seguras, com menor impacto a longo prazo. Nos últimos anos, têm sido exploradas estratégias como a combinação de terapias tradicionais com novas opções para potencializar os resultados.

O micofenolato mofetil associado a glicocorticoides, por exemplo, mostrou aumentar a taxa e a duração da resposta, embora possa causar fadiga (Bradbury *et al.*, 2021). Já o rituximabe combinado com glicocorticoides, como a dexametasona, melhora as taxas de resposta e regula células T, mas não reduz recidivas. Infecções são os efeitos adversos mais comuns dessa abordagem, além do alto custo e incertezas sobre doses menores (Wang *et al.*, 2018). Em crianças, o uso do rituximabe como segunda linha é limitado, com taxas de resposta completa de 39%, duração média de um ano e efeitos adversos leves (Liang *et al.*, 2012).

Paralelamente, imunomoduladores têm se destacado por sua ação direta no sistema imunológico, melhorando sua função e potencializando defesas. Nesse contexto, uma meta-análise de 2017 avaliou a eficácia de alguns fármacos dessa classe. Os resultados demonstraram respostas gerais de 55% para dapsona com efeitos como hemólise e náuseas, 42% para interferon alfa, com sintomas gripais e neutropenia, 58% para o danazol, com ganho de peso e alterações hepáticas e 50% para hidroxicloroquina, sem efeitos adversos significativos. A análise concluiu que dapsona, danazol e hidroxicloroquina foram mais eficazes que o interferon alfa e com menor custo. Contudo, esses tratamentos ainda apresentam diversos efeitos colaterais, e sua eficácia e segurança não foram completamente estabelecidas (Weber *et al.*, 2017).

Ainda em 2017, outro alvo terapêutico promissor foi citado em estudos, a tirosina quinase do baço (SyK), que medeia a depuração das plaquetas, papel fundamental na destruição plaquetária na PTI. Fostamatinib, um inibidor oral da SyK, foi investigado em um ensaio de Fase II com 16 pacientes refratários, demonstrando eficácia, com metade dos pacientes apresentando aumento duradouro na contagem de plaquetas. Efeitos colaterais controláveis, como diarreia e vômitos, foram observados. Analisados os resultados desse e de outros estudos, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o fostamatinib em 2017 para o tratamento de PTI crônica (Niscola, Scaramucci e Giovannini, 2017).

Outro avanço são os antineoplásicos, como a decitabina, avaliada em 2019 em um estudo piloto multicêntrico em baixa dose para pacientes adultos e refratários. O fármaco leva à hipometilação do DNA e pode influenciar a resposta imunológica, a qual apresenta disfunções na PTI. Cerca de 17,78% tiveram resposta completa e 44% sustentaram a resposta por seis meses. A terapia resultou em melhorias significativas na qualidade de vida e sintomas, com efeitos adversos leves, sendo a náusea o mais comum sugerindo seu potencial como opção terapêutica. Pacientes esplenectomizados e não esplenectomizados tiveram duração de resposta semelhante (Zhou et al., 2019).

Mais recentemente, um estudo multicêntrico de 2022 comparou ácido all-transretinóico (ATRA) associado ao rituximabe em baixa dose (LD-RTX) com o uso isolado de LD-RTX em pacientes refratários. O ATRA, derivado da vitamina A que promove a diferenciação de megacariócitos. A combinação mostrou maior taxa de resposta geral e sustentada, com efeitos adversos comuns como pele seca e dor de cabeça, enquanto a monoterapia apresentou febre e infecções respiratórias, confirmando mais uma vez os benefícios da associação de medicamentos. (Wu et al., 2022).

Os TPO-RAs, seguem revolucionando o tratamento da PTI, pois apesar de já utilizados têm sido incrementados com novas formulações. Acerca disso, uma revisão de ensaios clínicos randomizados comparou rituximabe, eltrombopag e romiplostim na PTI, destacando eficácia inferior e maior risco de complicações com o rituximabe (Weber et al., 2017).

Em crianças, um estudo mostrou que o romiplostim alcançou 88% de respostas com contagens de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, sem eventos graves. Sua segurança e eficácia foram consistentes em diferentes faixas etárias, apenas com necessidade de ajustes de dose mais graduais nas crianças. Romiplostim se destaca como uma alternativa promissora para pacientes adultos e pediátricos com doença refratária (Bussel et al., 2011; Puavilai et al., 2020).

Destaca-se ainda, como medicamento emergente no tratamento da PTI e particularmente útil em casos refratários, a Ciclosporina. Trata-se de um imunossupressor, que

pode melhorar a taxa de resposta total e reduzir a recorrência da doença. Estudos recentes, de 2023, demonstraram que a ciclosporina tratou com sucesso crianças com PTI refratária, evitando a necessidade de esplenectomia, e, quando combinada com outros tratamentos, aumentou a taxa de resposta global tanto em crianças quanto em adultos, enquanto a taxa de RC foi mais notável em adultos (Li et al., 2023).

A terapia combinada apresentou boa segurança, com ausência de efeitos colaterais graves, sugerindo viabilidade para uso prolongado (Li et al., 2023). No entanto, a maioria dos estudos disponíveis é limitada a ensaios de braço único ou revisões, especialmente na pediatria. Estudos mais robustos e randomizados são essenciais para definir doses ideais, avaliar efeitos e confirmar a eficácia e segurança dessas abordagens.

3.3 PERSPECTIVAS FUTURAS

O Rilzabrutinib, inibidor covalente oral reversível da tirosina quinase de Bruton (BTK), é uma droga em estudo para o tratamento de PTI. A BTK é expressa em muitas células e tem papel crítico na maturação de células B, produção de anticorpos e vias de sinalização mediadas pelo receptor gama cristalizável de fragmentos (Fc γ). Tal droga tem a função de aumentar o número de plaquetas de duas formas: diminuindo a destruição de plaquetas mediada por macrófagos e reduzindo a produção de auto anticorpos. Kuter et al. realizaram um ensaio clínico internacional de fase I e II para determinar doses de Rilzabrutinib que podem ser usadas ao tratar PTI em maiores de dezoito anos, com duração mediana da doença de 6,3 anos, previamente tratados. Cerca de 40% dos pacientes tiveram respostas plaquetárias rápidas e clinicamente significativas. Os eventos adversos foram leves, sem evidência de agregação plaquetária. O estudo sugere uma possível nova droga para tratar PTI (Kuter *et al.*, 2022).

O TAK-020 é um inibidor irreversível da BTK, que inibe tanto o receptor de células B quanto a sinalização do receptor épsilon cristalizável de fragmentos (Fc ϵ). Foi conduzido um estudo fase I, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em indivíduos saudáveis com idades entre dezoito e cinquenta e cinco anos de idade e que pesavam mais de 45kg para testarem a droga. A pesquisa resultou em perfis de segurança e tolerabilidade adequados, com efeitos adversos não graves e de leve intensidade em todos os casos, além de uma ocupação máxima e sustentada dos receptores alvo BTK maior de 70% por mais de 96 horas (Esfandiari *et al.*, 2021).

Além dos tratamentos farmacológicos, as células-tronco mesenquimais derivadas de cordão umbilical (UC-MSCs) são estudadas como tratamento alternativo à PTI refratária devido

à sua baixa imunogenicidade e efeitos potentes de imunomodulação. Um estudo prospectivo de fase I analisou dezoito pacientes para estudar a segurança e a eficácia das UC-MSCs no tratamento da PTI refratária. Os voluntários tinham idade média de 44 anos, com PTI crônica de duração média de 73 meses. A taxa de resposta geral foi de 44,4% entre todos os pacientes, sendo que 22,2% atingiram resposta completa após o tratamento e o tempo mediano para a primeira contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ foi de 21 dias. Um ou mais eventos adversos ocorreram em treze pacientes, sendo graves em quatro destes, com uma ocorrência de infarto agudo do miocárdio. Os resultados são animadores para o avanço de pesquisas com a terapia em questão (Chen *et al.*, 2024).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da PTI evoluiu significativamente com novas terapias que oferecem alternativas mais eficazes e seguras para pacientes refratários, contudo, esta revisão da literatura, trouxe à tona a necessidade de avanços nas pesquisas dessa doença hematológica rara, especialmente no manejo de casos refratários.

Embora os casos graves sejam raros em crianças, avaliou-se que faltam diretrizes claras para tratamentos seguros nesta faixa etária e estudos que evidenciam os riscos e definam as doses adequadas dos medicamentos, tornando seu uso controverso. Em adultos, a PTI crônica permanece um desafio devido à ineficácia de tratamentos em alcançar RC. Novas terapias têm mostrado resultados promissores, entretanto os ensaios apresentam limitações, como amostras pequenas, falta de randomização e variação nas doses entre diferentes estudos sobre um mesmo fármaco. Além disso, os elevados custos dos tratamentos inovadores podem ser um obstáculo significativo para sua adoção em larga escala no futuro.

Conclui-se que há uma necessidade urgente de estudos mais robustos e bem delineados para compreender os mecanismos subjacentes à refratariedade na PTI e aprimorar as opções terapêuticas disponíveis. Esses estudos devem incluir amostras mais amplas e representativas, maior rigor metodológico, como randomização e controle adequado, além de análises de longo prazo sobre eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes. O foco deve ser proporcionar RC, com efeitos colaterais mínimos, priorizando tanto o bem-estar físico quanto o emocional dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- BANSAL, D.; RAJENDRAN, A.; SINGHI, S. Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia: Update on Diagnosis and Management. *Indian Journal of Pediatrics*, v. 81, p. 1033-1041, 2014.
- BUSSEL, James B *et al.* A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*, v. 118, n. 1, p. 28-36, 2011.
- CHEN, Yunfei *et al.* Efficacy and safety of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in the treatment of refractory immune thrombocytopenia: a prospective, single arm, phase I trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, n. 1, Art. 102, 2024.
- COMITÉ NACIONAL DE HEMATOLOGÍA, Sociedad Argentina de Pediatría. Trombocitopenia inmune. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Archivos Argentinos de Pediatría*, v. 117, Suppl. 6, p. S243-S254, 2019.
- ESFANDIARI, Ehsanollah *et al.* A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose and Multiple-Rising-Dose Study of the BTK Inhibitor TAK-020 in Healthy Subjects. *Clinical and Translational Science*, v. 14, n. 3, p. 820-828, 2021.
- KOU, Roger *et al.* Fostamatinib for immune thrombocytopenic purpura in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *eJHaem*, v. 5, n. 4, p. 651-660, 2024.
- KUTER, David J. *et al.* Rilzabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, in Immune Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 15, p. 1421-1431, 2022.
- LEBOWA, Weronika; ZDZIARSKA, Joanna; SACHA, Tomasz. Immune Thrombocytopenia: Characteristics of the Population and Treatment Methods—One-Center Experience. *Hämostaseologie*, v. 43, n. 2, p. 132-141, 2022.
- LI, Xiaojing *et al.* Efficacy and safety of cyclosporine-based regimens for primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of International Medical Research*, v. 51, n. 1, Art. 3000605221149870, 2023.
- LIANG, Yi *et al.* Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *PloS One*, v. 7, n. 5, e36698, 2012.
- MATZDORFF, Axel *et al.* Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncology Research and Treatment*, v. 41, Suppl. 5, p. 1-30, 2018.
- MEI, Heng *et al.* Switching from eltrombopag to hetrombopag in patients with primary immune thrombocytopenia: a post-hoc analysis of a multicenter, randomized phase III trial. *Annals of Hematology*, v. 103, n. 7, p. 2273-2281, 2024.
- NEUNERT, Cindy E. Current management of immune thrombocytopenia. *Hematology: American Society of Hematology Education Program*, v. 2013, n. 1, p. 276-282, 2013.

NEUNERT, Cindy *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances*, v. 3, n. 23, p. 3829-3866, 2019.

NISCOLA, P.; SCARAMUCCI, L.; GIOVANNINI, M. Spleen Tyrosine Kinase Inhibition: A New Promising Approach to Chronic and Refractory Immune Thrombocytopenia. *Immunotherapy*, v. 10, n. 1, p. 5-7, 2017.

OZELO, M. C. *et al.* Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira – 2018. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 40, n. 1, p. 50-74, 2018.

PALAU, J. *et al.* Characteristics and management of primary and other immune thrombocytopenias: Spanish registry study. *Hematology*, v. 22, n. 8, p. 484-492, 2017.

PUAVILAI, Teeraya *et al.* Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Haematology*, v. 188, n. 3, p. 450-459, 2020.

SHAH, Sangam *et al.* Safety and efficacy of danazol in immune thrombocytopenia: a systematic review. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, v. 8, n. 4, Art. 102444, 2024.

VIANELLI, Nicola *et al.* Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. *Annals of Hematology*, v. 101, n. 5, p. 963-978, 2022.

WANG, Jia *et al.* Efficacy and Safety of the Combination Treatment of Rituximab and Dexamethasone for Adults with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): A Meta-Analysis. *BioMed Research International*, v. 2018, p. 1316096, 2018.

WEBER, Emmanuelle *et al.* Immunomodulatory treatments for persistent and chronic immune thrombocytopenic purpura: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Medicine*, v. 96, n. 37, e7534, 2017.

WU, Ye-Jun *et al.* All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood*, v. 139, n. 3, p. 333-342, 2022.

ZHOU, Hai *et al.* A prospective, multicenter study of low dose decitabine in adult patients with refractory immune thrombocytopenia. *American Journal of Hematology*, v. 94, n. 12, p. 1374-1381, 2019.