

HOT TOPICS EM TROMBOCITOPENIA IMUNE

Pág. 2 **ASPECTOS PRÁTICOS DO TRATAMENTO DA
TROMBOCITOPENIA IMUNE**

Dr. James Bussel

Pág. 6 **CENÁRIO ATUAL NO TRATAMENTO DA PTI**

Dr. Cláudio Galvão de Castro Jr. – CRM-RS 23.885

Pág. 8 **ÚLTIMAS NOTÍCIAS:
REVISÃO DAS DIRETRIZES DE MANEJO DA PTI**

Dr. Marcos Daniel de Deus Santos – CRM-ES 5.301



REVOLADE[®] eltrombopague olamina **UMA DECISÃO
QUE LIBERTA**¹

1. REVOLADE[®] (eltrombopague olamina). Bula do produto (medicamento oral).

ASPECTOS PRÁTICOS DO TRATAMENTO DA TROMBOCITOPENIA IMUNE

Dr. James Bussel

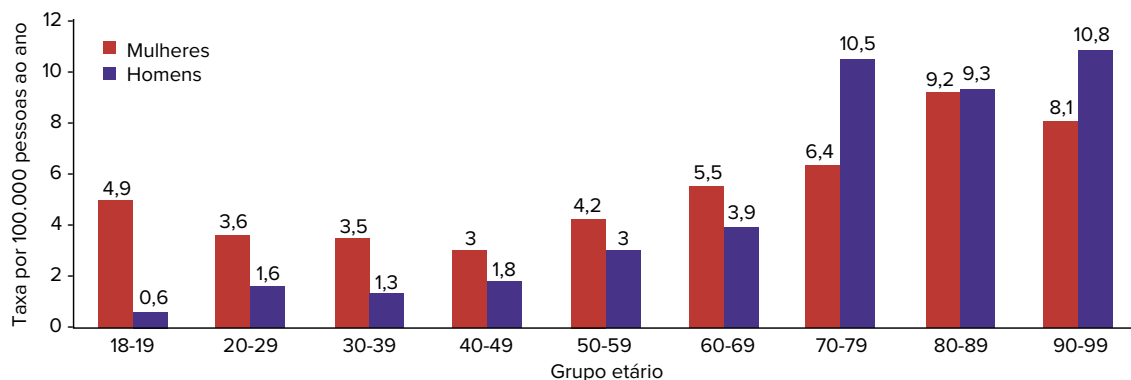
Weill Cornell Medicine, NY, Estados Unidos

Uma síndrome clínica caracterizada por sangramento e púrpura foi descrita por Paul Werlhof em 1735, bem antes que as plaquetas fossem identificadas como componentes celulares do sangue essenciais para a hemostasia primária. A primeira esplenectomia bem-sucedida para o tratamento dessa condição, que passou a ser chamada púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), foi realizada em 1916 por um estudante de medicina polonês, Paul Kaznelson, e a sua natureza autoimune foi estabelecida pelo autoexperimento de Harrington-Hollingsworth em 1950.

Desde então, a nomenclatura “púrpura trombocitopênica idiopática” vem sendo substituída por “trombocitopenia imune”, indicando a baixa contagem de plaquetas e não a púrpura como principal aspecto da doença.¹

A incidência anual da trombocitopenia imune em um levantamento do Reino Unido, que cobriu o período de 1992 a 2005, foi de 3,9 casos por 100.000 pessoas, com proporção relativamente mais alta nas mulheres e nos grupos etários mais elevados.² (Figura 1)

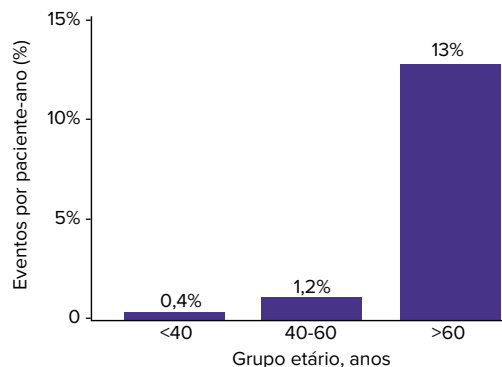
Figura 1. Incidência média anual de trombocitopenia imune em estudo do Reino Unido



Adaptada de: Abrahamson PE, et al. *Eur J Haematol.* 2009 Aug;83(2):83-9.²

A evolução e o prognóstico da trombocitopenia imune são determinados principalmente pelo risco de sangramento espontâneo associado às baixas contagens de plaquetas. Em uma análise de 17 séries de casos com 1.817 pacientes, o risco de sangramento fatal variou de 0,4% ao ano nos pacientes de menos de 40 anos a 13% ao ano nos pacientes de 60 anos ou mais.³ (Figura 2)

Figura 2. Incidência anual estimada de sangramentos fatais por grupo etário em uma análise agrupada de 17 séries de casos que totalizaram 1.817 pacientes com PTI



PTI: trombocitopenia imune.

Adaptada de: Cohen YC, et al. Arch Intern Med. 2000 Jun 12;160(11):1630-8.³

A PTI é mediada por autoanticorpos que aceleram a destruição e inibem a produção das plaquetas. A maioria dos casos (cerca de 80%) é considerada idiopática ou primária, enquanto outros são secundários a condições coexistentes. A propensão a desenvolver anticorpos contra plaquetas parece derivar de diversos mecanismos. Variabilidades observadas na história natural da doença e na resposta ao tratamento também sugerem que a PTI é uma condição heterogênea. Certos casos podem ser secundários a uma infecção persistente, às vezes não aparente. Deficiências imunológicas subjacentes seriam um mecanismo alternativo. Além disso, fatores ambientais e genéticos podem afetar a taxa de renovação das plaquetas, a propensão a sangramentos e a resposta ao tratamento da PTI.⁴

As opções de tratamento de primeira linha para a PTI, tanto em crianças como em adultos, incluem corticosteroides e infusões intravenosas de imunoglobulina (IVIg) e imunoglobulina anti-D.⁵⁻⁷

Os corticosteroides podem reduzir os sangramentos por efeito direto sobre os vasos sanguíneos. Trata-se de uma opção de baixo custo, e aproximadamente 70% dos pacientes respondem bem dentro de uma a duas semanas de tratamento. Contudo, eventos adversos significativos são comuns, tais como alterações do humor, dificuldades para dormir, ganho de peso, hipertensão, diabetes, irritação gástrica, adelgaçamento da pele e osteoporose.⁸

A IVIg é efetiva em 70% a 80% dos pacientes com PTI, mesmo naqueles que não respondem aos corticosteroides. Em geral, as taxas de resposta são similares às dos corticoides, mas o tempo de resposta é menor, de 24 a 48 horas. O tratamento com IVIg tem custo mais elevado, e os eventos adversos incluem cefaleia, erupções cutâneas e, mais raramente, insuficiência renal e trombose. Devido ao alto custo e à duração mais curta dos efeitos, a IVIg é considerada mais uma opção de resgate do que um tratamento de primeira linha de rotina.⁸

Formulações de imunoglobulina G anti-RhD ou simplesmente anti-D são uma opção segura e efetiva para o tratamento da PTI. Como a IVIg, induzem um aumento mais rápido da contagem de plaquetas que os corticosteroides orais, mas o efeito também é mais transitório. A resposta é significativamente mais alta em pacientes não anêmicos e a terapia anti-D só é efetiva em pacientes com baço intacto. A maioria dos efeitos adversos é leve e facilmente manejável. Eles podem incluir uma hemólise leve, mas toxicidades graves são raras.⁸

Para o tratamento de segunda linha da PTI, a esplenectomia tem sido a opção preferencial há décadas, embora a recente introdução do rituximabe e dos agonistas do receptor de trombopoetina (AR-TPO) tenha reduzido seu uso. Geralmente, o procedimento é possível após a administração de IVIg para aumentar o nível de plaquetas, e a remissão completa (RC) ocorre em cerca de 60% dos casos em 5 a 10 anos. Contudo, o risco de trombose arterial e venosa aumenta, assim como o risco de infecção por bactérias encapsuladas. Para evitar a morbidade, todos os pacientes esplenectomizados devem ser vacinados antes e depois da cirurgia.⁸

Desde a década de 1960, pacientes com PTI refratários aos tratamentos anteriormente descritos recebem agentes citotóxicos e imunossuppressores como azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina, com taxas e duração de resposta variadas e efeitos adversos muitas vezes graves.⁸

O rituximabe, anticorpo monoclonal contra a proteína de superfície celular CD20, embora não aprovado para essa indicação, é usado no tratamento da PTI, com taxas de resposta ao redor de 60% e RC acima de 40%. Em geral, é usado em combinação com dexametasona e induz respostas com duração superior a cinco anos em apenas 15% a 20% dos pacientes com PTI. Os efeitos adversos mais comuns são reações à infusão e doenças infecciosas, e pode reativar a hepatite B.⁸

Os AR-TPO são opções promissoras para o tratamento da PTI. Além de estimular os megacariócitos existentes a produzir plaquetas, os AR-TPO induzem aumento da proliferação dessas células na medula óssea. O romiplostim e o eltrombopague são AR-TPO aprovados para o tratamento de pacientes com PTI com risco de sangramento e resposta insuficiente às imunoglobulinas, corticosteroides ou esplenectomia.⁸⁻¹⁰

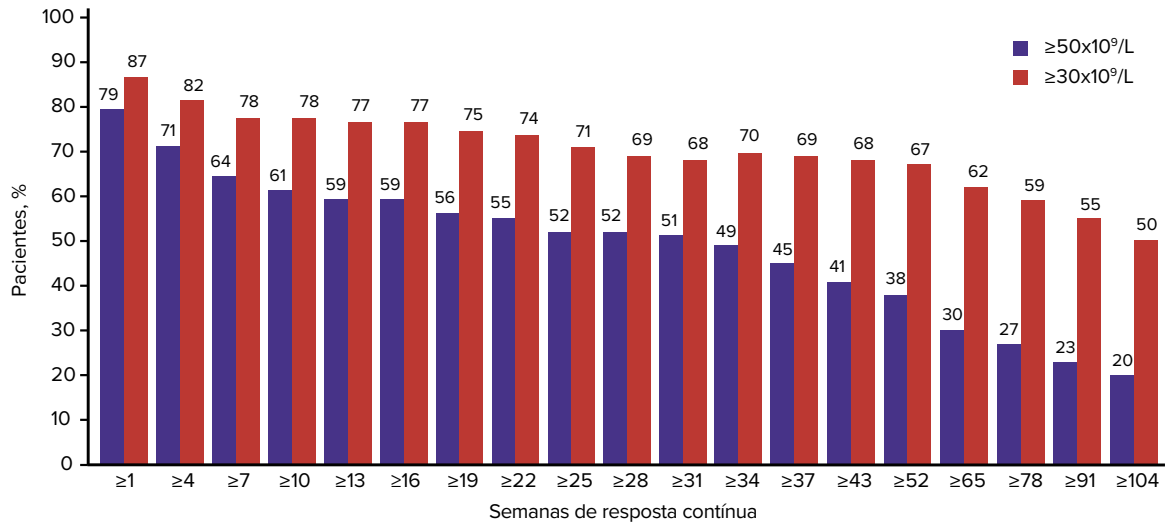
O romiplostim contém dois dipeptídeos ligados ao fragmento Fc da IgG₁ e é administrado por via subcutânea uma vez por semana. Em dois estudos paralelos com 125 pacientes ao todo, a taxa de resposta plaquetária foi de 88% nos pacientes com baço e de 79% nos esplenectomizados no grupo de romiplostim e de 14% e 0%, respectivamente, no grupo placebo ($p < 0,0001$).⁸

O eltrombopague é um AR-TPO de pequena molécula não peptídica para uso oral, em doses diárias de 25, 50 ou 75 mg. Foi aprovado em mais de 80 países, inclusive nos Estados Unidos e na União Europeia.⁸ No estudo EXTEND, a taxa de resposta global em 302 pacientes foi de 86%, e em 52% deles a resposta durou 25 semanas ou mais.¹¹ **(Figura 3)**

No grupo tratado por até 8,8 anos, o uso de eltrombopague manteve-se seguro e eficiente. Embora a maioria dos pacientes necessite de tratamento contínuo para manter a resposta, em cerca de um terço houve resposta completa e foi possível descontinuar a terapia. O eltrombopague também foi efetivo em pacientes que haviam recebido até sete linhas de tratamento prévio, inclusive esplenectomia.⁸ Os eventos adversos mais comuns no tratamento com eltrombopague foram cefaleia, nasofaringite e infecção do trato respiratório superior.¹¹

Em termos de perspectivas futuras, o avatrombopague, recentemente aprovado nos Estados Unidos, é um AR-TPO que demonstrou benefícios em pacientes com PTI e resposta insuficiente às terapias prévias, inclusive naqueles com doença hepática crônica.⁸ O fostamatinibe é um inibidor da tirosina quinase esplênica (SYK) de molécula pequena para uso oral, também aprovado nos Estados Unidos para o tratamento de pacientes com PTI crônica refratária às terapias prévias, inclusive esplenectomia, AR-TPO e rituximabe.⁸

Figura 3. Semanas de resposta contínua ao tratamento com eltrombopague em 302 pacientes do estudo EXTEND, em termos de contagens de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/L$ ou $\geq 50 \times 10^9/L$ e duas vezes o valor basal, na ausência de terapia de resgate



Adaptada de: Wong R, et al. *Blood*. 2017 Dec 7;130(23):2527-36.¹¹

Referências: 1. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol*. 2011 May;153(4):437-50. 2. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol*. 2009 Aug;83(2):83-9. 3. Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000 Jun 12;160(11):1630-8. 4. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009 Jun 25;113(26):6511-21. 5. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207. 6. Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):568-75. 7. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018;41 Suppl 5:1-30. 8. Witkowski M, Witkowska M, Robak T. Autoimmune thrombocytopenia: Current treatment options in adults with a focus on novel drugs. *Eur J Haematol*. 2019 Dec;103(6):531-41. 9. Revolade® (eltrombopague olamina). Bula do produto aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), disponível no bulário eletrônico da Anvisa: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 2 dez. 2019. 10. Nplate® (romiplostim). Bula do produto aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), disponível no bulário eletrônico da Anvisa: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 3 dez. 2019. 11. Wong R, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017 Dec 7;130(23):2527-36.

CENÁRIO ATUAL NO TRATAMENTO DA PTI

Dr. Cláudio Galvão de Castro Jr. – CRM-RS 23.885

Santa Casa de Porto Alegre, RS

Em março de 2019, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), do Ministério da Saúde, publicou um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre a púrpura trombocitopênica idiopática, mais recentemente renomeada de trombocitopenia imune (PTI).¹

Para elaborar ou alterar um PCDT, uma subcomissão técnica da Conitec define os temas, acompanha sua elaboração, avalia as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas e revisa periodicamente os PCDT vigentes. Após concluídas essas etapas de elaboração, o texto é submetido à apreciação do plenário da Conitec e subsequentemente disponibilizado à consulta pública para receber contribuições de toda a sociedade, antes da deliberação final e publicação do documento.

O plenário da Conitec é formado por um representante de cada secretaria do Ministério da Saúde e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) e Conselho Federal de Medicina (CFM).¹

Foram considerados no documento pacientes com PTI grave (com sangramento suficiente para indicar tratamento imediato ou na ocorrência de nova hemorragia que necessite terapia adicional com outro agente), com contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³ ou abaixo de 50.000/mm³ na presença de sangramento.¹

Os fármacos incluídos no PCDT para o tratamento da PTI são a prednisona (comprimidos de 5 e 20 mg), a dexametasona (ampolas de 4 mg/mL e comprimidos de 4 mg), a metilprednisolona (ampolas de 500 mg), a imunoglobulina humana para administração intravenosa (ampolas com 0,5, 1,0, 2,5, 3, 5 e 6 g), ciclofosfamida (drágeas de 50 mg), azatioprina (comprimidos de 50 mg), eltrombopague (comprimidos revestidos de 25 e 50 mg), danazol (cápsulas de 100 e 200 mg) e vincristina (frasco-ampola de 1 mg/mL).¹ **(Tabela 1)**

Tabela 1. Medicamentos recomendados para o tratamento da PTI incluídas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Conitec

• Corticosteroides	• Ciclofosfamida
- Prednisona	• Azatioprina
- Dexametasona	• Eltrombopague
- Metilprednisolona	• Danazol
• Imunoglobulina humana IV	• Vincristina

PTI: trombocitopenia imune; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; IV: intravenosa.

Adaptada de: Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Púrpura Trombocitopênica Idiopática, março de 2019.¹

No tratamento de crianças com PTI, o PCDT da Conitec recomenda observação clínica ou conduta expectante como opção inicial para a doença aguda sem evidência de sangramentos ou apenas com manifestações cutâneas, como petéquias e hematomas. Em adultos, o documento propõe que o tratamento medicamentoso seja reservado aos casos de trombocitopenia grave (abaixo de 20.000 plaquetas/mm³) ou de sangramentos associados à trombocitopenia (abaixo de 50.000/mm³).¹

As opções de tratamento de primeira linha apontadas no PCDT, para crianças e adultos, incluem os corticosteroides (prednisona, dexametasona e metilprednisolona) e a imunoglobulina intravenosa (IVIg). Em situações de emergência hemorrágica, o documento recomenda as transfusões de plaquetas (com ou sem IVIg), apenas IVIg ou corticosteroides em altas doses.¹

Os critérios de PTI crônica e refratária em crianças e adolescentes adotados no documento foram a contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³ por pelo menos 12 meses após o diagnóstico; a ausência de resposta aos corticosteroides e à IVIg; e a ausência de resposta ou contra-indicação à esplenectomia. Nos adultos, os critérios de PTI

crônica e refratária foram os mesmos, exceto pela duração necessária de plaquetas persistentemente abaixo de 20.000/mm³, que nos adultos é de pelo menos três meses.¹

Nos pacientes com doença refratária, as recomendações de tratamento do PCDT incluem inicialmente o uso de azatioprina ou ciclofosfamida. Na ocorrência de falha, recomenda-se o eltrombopague. Em caso de falha do eltrombopague, recomenda-se o danazol para pacientes adultos e vincristina para crianças.¹

Nas diretrizes para o manejo da PTI em adultos publicadas em 2018 pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), contudo, a definição de doença refratária concentra-se na falha da esplenectomia e na persistência de sintomas ou do risco de sangramento com necessidade de tratamento.² O documento ressalta que o uso de agonistas do receptor de trombopoetina (eltrombopague ou romiplostim) no tratamento de segunda linha de adultos com PTI reduz os sangramentos, reduz a necessidade de medicação de resgate e aumenta a contagem de plaquetas, com resposta de maior duração nos pacientes não esplenectomizados.²

Referências: **1.** Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Púrpura Trombocitopênica Idiopática, março de 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_PTI_CP14_2019.pdf. Acesso em: 3 dez. 2019. **2.** Ozelo MC, Colella MP, de Paula EV, do Nascimento ACKV, Villaça PR, Bernardo WM. Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira – 2018. Hematol Transfus Cell Ther. 2018 Jan-Mar;40(1):50-74.

ÚLTIMAS NOTÍCIAS: REVISÃO DAS DIRETRIZES DE MANEJO DA PTI

Dr. Marcos Daniel de Deus Santos – CRM-ES 5.301

Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES

Os fatores de risco de sangramento em 302 pacientes com trombocitopenia imune (PTI) recém-diagnosticados foram avaliados em um estudo transversal com dados do registro CARMEN e do centro de referência francês para citopenias autoimunes. O relato, publicado em 2018, aponta taxas de sangramentos de qualquer tipo de 57,9%, de sangramentos nas mucosas de 30,1% e de sangramentos graves de 6,6%. O melhor valor de corte na contagem de plaquetas para indicar o risco de sangramento de qualquer tipo foi de $20 \times 10^9/L$. A baixa contagem de plaquetas (abaixo de $10 \times 10^9/L$) também foi o principal fator de risco para o sangramento de mucosas, e a exposição a anticoagulantes foi um fator importante para os sangramentos graves.¹

Embora a contagem de plaquetas seja o principal marcador de atividade da doença, a decisão de iniciar o tratamento deve ser individualizada e levar em conta as preferências do paciente e fatores de risco de sangramento. No paciente adulto com PTI assintomática, o tratamento deve ser considerado se o nível de plaquetas cair abaixo de 20 a $30 \times 10^9/L$. O manejo das emergências hemorrágicas requer hospitalização e terapias combinadas com imunoglobulina intravenosa (IVIg), corticosteroides em altas doses e transfusões de plaquetas. Tratamentos adjuvantes podem incluir fator VII da coagulação ativado recombinante,

ácido tranexâmico e agonistas do receptor da trombopoetina (AR-TPO).^{2,3}

Menos de 40% dos pacientes com PTI recém-diagnosticada evoluem com remissão espontânea dentro de 12 meses. Por isso, tratamentos de segunda linha são frequentemente usados para manter uma contagem hemostática de plaquetas ou, em condições ideais, curar o paciente com o mínimo possível de efeitos adversos. Em recente artigo publicado na revista *Platelets*, um algoritmo proposto para o manejo da PTI persistente ou crônica em pacientes adultos diferencia inicialmente os casos de sangramento potencialmente fatal, para os quais sugere o uso de IVIg, corticosteroides e transfusão de plaquetas combinados, além de vimblastina, rituximabe e AR-TPO, se for o caso. Os demais casos com indicação de tratamento de segunda linha seriam de PTI persistente ou crônica. Os pacientes com PTI crônica elegíveis com falha de terapias prévias são encaminhados à esplenectomia. Os demais são reclassificados como PTI persistente. Por fim, os pacientes com PTI persistente devem ser tratados com dapsona, hidroxicloroquina e erradicação do *H. pylori*, conforme o caso e, em caso de falha, com AR-TPO, se houver histórico de infecções ou hipogamaglobulinemia, ou rituximabe, se houver histórico de trombose.⁴

De acordo com um consenso internacional sobre a investigação diagnóstica e o manejo da PTI primária, o tratamento de segunda linha deve ser avaliado caso a caso com base no histórico de sangramento, nas comorbidades, nas expectativas e na adesão do paciente. O principal objetivo da terapia de segunda linha é obter um aumento persistente da contagem de plaquetas, para um nível considerado hemostático para o paciente. As modalidades de tratamento disponíveis têm mecanismos de ação distintos e podem ser divididas em terapias aplicadas uma única vez para induzir a remissão em longo prazo (como a esplenectomia e o rituximabe) e terapias que exigem administração crônica (como corticosteroides, imunossupressores e AR-TPO). A **tabela 1** resume as opções de segunda linha disponíveis para pacientes adultos com o tempo médio necessário para a resposta inicial e a taxa de resposta de cada uma.⁵

As diretrizes para diagnóstico e manejo da PTI publicadas em 2018 pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) apontam a falta de evidências consistentes para justificar o mielograma ou a biópsia de medula óssea para o diagnóstico da PTI em casos de trombocitopenia isolada.⁶ O documento

recomenda também considerar e pesquisar a possível associação entre a PTI e doenças infecciosas como hepatite viral C, HIV, citomegalovírus e *H. pylori*.⁶ Em mulheres grávidas com PTI, as diretrizes brasileiras argumentam que não há evidências sólidas de um nível de plaquetas seguro para a cesariana nem para o parto vaginal, mas não há diferenças significativas entre os dois tipos de parto em termos de complicações relacionadas à trombocitopenia.⁶

Em pacientes com sangramento ativo, as opções terapêuticas iniciais recomendadas nas diretrizes da ABHH são os corticosteroides e a IVIg, inclusive combinados em situações de emergência. Pacientes refratários podem precisar de transfusões de plaquetas, que são mais efetivas com uma infusão de IVIg.⁶ Entre os vários corticosteroides indicados para manejo da PTI, o documento destaca o aumento mais rápido das contagens de plaquetas com o uso de metilprednisolona em altas doses e os resultados da dexametasona superiores aos da prednisona em adultos com PTI. Nem a metilprednisolona nem a dexametasona, contudo, exibiram manutenção da resposta diferente daquela observada com outros corticosteroides.⁶

Tabela 1. Opções de tratamento de segunda linha disponíveis para pacientes adultos com PTI

Fármaco	Tempo aproximado até a resposta inicial	Taxa de resposta
Azatioprina	Até 3-6 meses	Até 67%
Ciclosporina A	3-4 semanas	50% a 80% (pequenas séries)
Ciclofosfamida	1-16 semanas	24% a 85%
Danazol	3-6 meses	67% (completa ou parcial)
Dapsona	3 semanas	Até 50%
Micofenolato de mofetila	4-6 semanas	Até 75% (completa em 45%)
Rituximabe	1-8 semanas	60% (completa em 40%)
Esplenectomia	1-24 dias	80% (duradoura em 67%)
AR-TPO eltrombopague	15 dias	70% a 81%
AR-TPO romiplostim	1-4 semanas	79% a 88%
Alcaloides da vinca	5-7 dias	10% a 75% (transitória)

Adaptada de: Provan D, et al. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86.⁵

A esplenectomia, seja em cirurgia aberta ou por laparoscopia, é indicada nas diretrizes brasileiras para pacientes adultos com PTI que não respondem aos corticosteroides ou com recorrência da doença após o tratamento.⁶ O uso de rituximabe em pacientes com PTI primária que não respondem ao tratamento de primeira linha pode induzir resposta completa ou parcial em médio prazo.⁶ Já o uso de dapsona, azatioprina, imunoglobulina G, ciclosporina A, danazol, vincristina ou micofenolato de mofetila demonstrou resposta persistente em alguns casos, mas com eficácia bastante variada. A combinação de imunossupressores deve ser reservada a casos de PTI crônica refratária grave.⁶ Os AR-TPO (eltrombopague ou romiplostim) no tratamento de segunda linha da PTI reduzem o sangramento, reduzem a necessidade de medicação de resgate e aumentam as contagens de plaquetas, com maior resposta nos não esplenectomizados.⁶

A presença de sangramento grave, independentemente da contagem de plaquetas, é um parâmetro para a hospitalização descrito nas diretrizes da ABHH. Outras condições clínicas que podem determinar a internação incluem as infecções, especialmente a sepse, e a preparação para esplenectomia com profilaxia para infecções e sangramento.⁶

Por conta do risco mais alto de infecções por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis* em pacientes esplenectomizados, as diretrizes brasileiras recomendam a vacinação contra essas infecções, antes da cirurgia.⁶ De acordo com o documento, o transplante de medula óssea, alogênico ou autólogo, não foi adequadamente

estudado em pacientes com PTI refratária para permitir qualquer recomendação.⁶

Nas recomendações para diagnóstico e tratamento da PTI elaboradas por um grupo de trabalho de sociedades de oncologia e hematologia da Alemanha, Suíça e Áustria, publicadas em 2018, os AR-TPO podem ser considerados na primeira linha, em casos de sangramento potencialmente fatal, e devem ser oferecidos como tratamento de segunda linha. Outros fármacos como azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, dapsona, hidroxiquina, micofenolato, rituximabe e alcaloides da vinca devem ser considerados apenas em terceira linha.⁷

No Protocolo Nacional de Diagnóstico e Tratamento (PNDS, do original *Protocole National de Diagnostic et de Soins*) francês para a PTI, de 2017, em caso de falha ou recorrência após o tratamento inicial de pacientes adultos, recomenda-se o tratamento personalizado com uma das seguintes opções: danazol, dapsona, rituximabe, AR-TPO ou esplenectomia (a cirurgia só deve ser considerada após 12 meses de evolução).⁸

A atualização das diretrizes para manejo da PTI baseada em evidências da Sociedade Americana de Hematologia (ASH, do original em inglês *American Society of Hematology*), publicada em 2018, favorece os AR-TPO sobre o rituximabe como opção de segunda linha, quando a esplenectomia não for viável ou desejada pelo paciente, por conta da menor toxicidade dos AR-TPO e das taxas similares de resposta durável, embora as características individuais e as preferências do paciente também devam ser consideradas na decisão.

Referências: 1. Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al.; CARMEN investigators group. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost*. 2018 Sep;16(9):1830-42. 2. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Púrpura Trombocitopênica Idiopática, março de 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_PTI_CP14_2019.pdf. Acesso em: 3 dez. 2019. 3. Mithoowani S, Arnold DM. First-Line Therapy for Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2019 Aug;39(3):259-65. 4. Deshayes S, Godeau B. Second-line and beyond: treatment options for primary persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Platelets*. 2019 Jul 5:1-9. 5. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86. 6. Ozelo MC, Colella MP, de Paula EV, do Nascimento ACKV, Villaça PR, Bernardo WM. Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira – 2018. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018 Jan-Mar;40(1):50-74. 7. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018;41 Suppl 5:1-30. 8. Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole National de Diagnostic et de Soins. *Purpura Thrombopénique Immunologique de L'Enfant et de L'Adulte*. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds_purpura_thrombopénique_immunologique.pdf. Acesso em: 4 dez. 2019.

REVOLADE®, eltrombopague olamina. **VIA ORAL. Contraindicações:** Revolade® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao eltrombopague ou a qualquer excipiente da formulação. **Interações Medicamentosas:** Revolade® possui interação com os medicamentos rosuvastatina, lopinavir/ritonavir e ciclosporina e sofre quelação com cátions polivalentes, tais como alumínio, cálcio, ferro, magnésio, selênio e zinco. Revolade® deve ser ingerido pelo menos duas horas antes ou quatro horas depois da administração de quaisquer produtos tais como antiácidos, laticínios e outros produtos contendo cátions polivalentes, tais como suplementos minerais, a fim de evitar redução significativa na absorção de eltrombopague.

Observação importante: Antes de prescrevê-lo, consulte as informações da bula completa. **Apresentações:** comprimidos revestidos de 25 mg e 50 mg em cartuchos com 14 comprimidos. **Indicações:** ♦ Revolade® é indicado no tratamento de plaquetopenia em pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) de origem imune ou quais tiveram resposta insuficiente a corticosteroides, imunoglobulinas ou esplenectomia, e que apresentam risco aumentado de sangramento e hemorragia. Não deve ser usado simplesmente para aumentar a contagem de plaquetas. ♦ Revolade® está indicado também para o tratamento de pacientes adultos com Anemia Aplásica Severa (AAS) adquirida que foram refratários à terapia imunossupressora prévia ou que foram extensamente tratados previamente e não sejam elegíveis ao transplante de células tronco hematopoiéticas. **Posologia:** ♦ Os esquemas posológicos de Revolade® têm de ser individualizados, com base na contagem plaquetária do paciente. ♦ A dose inicial recomendada de Revolade® é 50 mg uma vez ao dia. Em pacientes com ascendência do leste asiático ou aqueles com insuficiência hepática, a dose inicial deve ser de 25 mg uma vez ao dia. ♦ **Monitoramento e ajuste de dose (PTI):** Avaliar as contagens plaquetárias após pelo menos 2 semanas de tratamento. Se os níveis estiverem abaixo de 50.000/ μ L, aumentar a dose diária em 25mg para até o máximo de 75mg/dia. A redução da dose diária em 25 mg é recomendada para contagens plaquetárias entre 200.000-400.000/ μ L. Aguardar 2 semanas para avaliar os efeitos desta redução e qualquer ajuste de dose subsequente. Acima de 400.000/ μ L o tratamento deve ser interrompido. Reiniciar o tratamento na menor dose diária, quando a contagem plaquetária for <150.000/ μ L. ♦ **Monitoramento e ajuste de dose (AAS):** Avaliar as contagens plaquetárias após pelo menos 2 semanas de tratamento. Se os níveis estiverem abaixo de 50.000/ μ L, aumentar a dose diária de 50 mg a cada 2 semanas para até o máximo de 150mg/dia. A redução da dose diária de 50 mg é recomendada para contagens plaquetárias entre 200.000-400.000/ μ L. Aguardar 2 semanas para avaliar os efeitos desta redução e qualquer ajuste de dose subsequente. Acima de 400.000/ μ L o tratamento deve ser interrompido por pelo menos 1 semana. Reiniciar o tratamento na dose reduzida de 50mg, quando a contagem plaquetária for <150.000/ μ L. Se após 2 semanas de tratamento na dose mais baixa de Revolade®, os níveis continuarem acima de 400.000/ μ L, o tratamento com Revolade® deve ser descontinuado. **População especial:** ♦ **Insuficiência renal:** Recomenda-se cautela e rigorosa monitorização. ♦ **Insuficiência hepática:** Recomenda-se cautela e rigorosa monitorização, a dose inicial é de 25 mg uma vez por dia.

Contraindicações: Revolade® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao eltrombopague ou a qualquer excipiente da formulação. **Precauções e advertências:** ♦ **Hepatotoxicidade:** A administração de Revolade® pode causar anormalidades laboratoriais hepatobiliares, hepatotoxicidade grave e lesão hepática potencialmente fatal. ALT, AST, medição de bilirrubina antes de iniciar Revolade® a cada 2 semanas durante o ajuste da dose e mensalmente após o estabelecimento de uma dose estável. Descontinuação se ALT $\geq 3 \times$ ULN em pacientes com função hepática normal, ou $\geq 3 \times$ linha de base (ou $> 5 \times$ LSN, o que for menor) em pacientes com elevação nas transaminases antes do tratamento e se progressivo, persistente por ≥ 4 semanas, acompanhado pelo aumento da bilirrubina direta, ou acompanhada de lesão hepática sintomática/ evidência de descompensação hepática. Administração cautelosa para pacientes com doença hepática. Menor dose inicial em PTI e AAS com insuficiência hepática. ♦ **Complicações trombóticas/tromboembólicas:** Uso com cautela em pacientes com fatores de risco de tromboembolismo conhecidos (como por exemplo, Fator V Leiden, deficiência de ATIII, síndrome antifosfolípida). Monitorização da contagem de plaquetas e potencialmente redução da dose ou descontinuação do tratamento se a contagem de plaquetas exceder o nível alvo. Não indicado para o tratamento da trombocitopenia em pacientes com doença hepática crônica em preparação para procedimentos invasivos ♦ Aumento do risco de hemorragia após a descontinuação do tratamento. Após a descontinuação, as contagens de plaquetas retornam aos níveis iniciais em 2 semanas na maioria dos pacientes. Aumento do risco de sangramento; sangramento em alguns casos. Monitorização semanal durante 4 semanas após a descontinuação. ♦ Risco de malignidades e progressão de tumores malignos. Preocupações teóricas de estimulação da progressão de malignidades hematológicas existentes, como a síndrome mielodisplásica (SMD) por agonistas de TPO-R. Eficácia e segurança não estabelecidas para tratamento de trombocitopenia por SMD. ♦ Pacientes com catarata: Monitorização de rotina. ♦ Interferência com testes sorológicos: interferência potencial de Revolade® com alguns testes laboratoriais. Descoloração e interferência sérica com testes de bilirrubina total/ creatinina relatados em pacientes utilizando Revolade®. **Mulheres em idade fértil:** ♦ **Contraceção:** mulheres sexualmente ativas de potencial reprodutivo para utilizar contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 7 dias após a interrupção do tratamento. ♦ **Infertilidade:** nenhum efeito sobre a fertilidade. **Lactação:** Revolade® não é recomendado para mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios esperados justifiquem o risco potencial para o bebê. **Gravidez:** Revolade® somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados justificarem o risco potencial para o feto. Efeito desconhecido na gravidez. O médico irá aconselhar mulheres grávidas ou mulheres em idade fértil sobre o risco potencial para um feto. **Reações adversas: Pacientes com Púrpura trombocitopênica idiopática Reações muito comuns (>1/10):** nasofaringite♦, infecção do trato respiratório superior♦, dor nas costas **Reações comuns (>1/100 e < 1/10):** rinite, parestesia, olho seco, catarata, tosse♦, dor orofaríngea♦, rinorreia♦, náuseas, diarreia, úlceras na boca, dor de dente♦, alanina aminotransferase elevada*, aspartato aminotransferase elevada*, hiperbilirrubinemia, função hepática anormal, rash cutâneo, alopecia, mialgia, espasmo muscular, dor musculoesquelética, dor óssea, menorragia, piroxia♦, trombose venosa profunda, microangiopatia trombótica com insuficiência renal aguda **Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):** boca seca, lesão hepática relacionada ao medicamento. ≠muito comum em pacientes pediátricos *aumentos de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase podem ocorrer simultaneamente, embora em menor frequência ♦**Reações adversas adicionais observadas nos estudos com pacientes pediátricos. Pacientes com Anemia Aplásica Severa (AAS) Reações muito comuns (>1/10):** insônia, cefaleia, tontura, tosse, dispnéia, dor orofaríngea, rinorreia, dor abdominal, diarreia, náuseas, aumento das transaminases, equimose, artralgia, espasmos musculares, dor nas extremidades, fadiga, neutropenia febril e piroxia. **Reações comuns (>1/100 e < 1/10):** neutropenia, infarto do baço, sobrecarga de ferro, diminuição do apetite, hipoglicemia, aumento do apetite, ansiedade, depressão, síncope, olho seco, prurido ocular, catarata, icterícia ocular, visão turva, deficiência visual, flocos vítreos, epistaxe, sangramento gengival, bolhas na mucosa, dor oral, vômito, desconforto abdominal, dor abdominal, constipação, distensão abdominal, disfagia, descoloração das fezes, inchaço na língua, distúrbio de motilidade gastrointestinal, flatulência, aumento da bilirrubina sérica (hiperbilirrubinemia), icterícia, erupção cutânea, prurido, urticária, lesão cutânea, erupção cutânea macular, dor nas costas, mialgia, dor óssea, cromatúria, astenia, edema periférico, calafrios, mal-estar, aumento da creatina fosfoquinase sanguínea. **Interações com medicamentos, alimentos e álcool:** ♦ **Ciclosporina (inibidor de BCRP):** Diminuição da exposição observada com coadministração de ciclosporina. Monitorização semanal durante 2 a 3 semanas com o uso concomitante de ciclosporina. Possibilidade de aumento da dose com base na contagem de plaquetas. ♦ **Cátions polivalentes (quelação):** O eltrombopague sofre quelação com cátions polivalentes, tais como alumínio, cálcio, ferro, magnésio, selênio e zinco. Revolade® deve ser ingerido pelo menos duas horas antes ou quatro horas depois da administração de quaisquer produtos tais como antiácidos, laticínios e outros produtos contendo cátions polivalentes, tais como suplementos minerais, a fim de evitar redução significativa na absorção de eltrombopague. ♦ **Lopinavir / ritonavir:** Diminuição da concentração de Revolade® após coadministração com lopinavir/ritonavir. Monitoramento da contagem de plaquetas pelo menos semanalmente durante 2 a 3 semanas, para garantir o apropriado gerenciamento das doses após início da terapia com lopinavir/ritonavir. Consideração da descontinuação de Revolade®. ♦ **Rosuvastatina:** o uso concomitante pode exigir a redução da dose de rosuvastatina e monitoramento cuidadoso. Cautela no uso de outros substratos OATP1B1 e BCRP. ♦ **Substratos do citocromo P450:** não são esperadas interações clinicamente significativas quando concomitantemente utilizadas com substratos, indutores ou inibidores do CYP450. ♦ **Interações com alimentos/bebidas:** a administração de Revolade® deve ocorrer com alimentos contendo pouco (<50 mg) ou, de preferência, nenhum cálcio. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS (vide indicações) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA** Reg MS: 1.0068.1132 *Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis. A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.* BSS 17.06.19 2019-PSB/GLC-1060-s **Esta minibula foi atualizada em 17/07/2019**



A PTI TEM CONSEQUÊNCIAS GRAVES^{6,7,8}

PACIENTES QUE NÃO RESPONDEM AO CORTICOIDE TENDEM A ENTRAR EM UM MUNDO DE RESPOSTAS INCERTAS E PERMANECEM EM RISCO DE SANGRAMENTO.^{2,3}

RESPOSTA RÁPIDA E SUSTENTADA^{4,5}

VOCÊ CONTROLA A PLAQUETA EM DIAS DE TRATAMENTO.^{4,5}
RESPOSTA SUSTENTADA EM MAIS DE 8 ANOS DE ESTUDO.⁴

DECISÃO QUE LIBERTA¹

REDUZ O RISCO DE SANGRAMENTO DO PACIENTE.⁵
ÚNICO AGONISTA DE TPO ORAL, UMA VEZ AO DIA.¹
LIBERDADE AO PACIENTE QUE PODE REALIZAR ATIVIDADES DO DIA A DIA.¹



Referências: 1. REVOLADE® (eltrombopague olamina). Bula do produto (medicamento oral). 2. Provan et al. Blood 2010; 115: 168-86. 3. Vianelli et al. Haematologica 2013; 98(6): 875-880. 4. BUSSEL, JB., et al. Final Safety and Efficacy Results From the EXTEND Study: Treatment With Eltrombopag (Epag) in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (cITP). (EHA) Meeting 2016 – Abstract S517 - Table 7.830. Graph Table 7.57. 5. CHENG, G. et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 377: 393-402. 2011. 6. GROTZINGER, KM. et al. Dynamics of Improvement in Health-Related Quality of Life (HRQL) with Long-Term eltrombopag Treatment in Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) in EXTEND. In: ASH, 56, 2012, Atlanta. Abs 2199. Disponível em: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper52292.html>. 7. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2015;90(3):E40-E43. 8. Neunert et al. Blood. 2011;117(16):4190-4207



Material destinado exclusivamente à classe médica. 2019 - © - Direitos Reservados - Novartis Biociências S/A.

Proibida a reprodução total ou parcial sem autorização do titular.

6368069 WL COB SIMPOSIO HEMO 2019 2,0 1119 BR-07795



Novartis Biociências S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo, SP - CEP 04636-000
www.novartis.com.br
www.portal.novartis.com.br

Infomec
Informações Médico Científicas
infomec.novartis@novartis.com
0800 888 3003 (fixo)
11 3253-3405 (cel)