



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Trombocitopenia imune: revisão
bibliográfica da abordagem diagnóstica e
terapêutica**

Matilde Isabel de Brito Picante

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

2025



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Trombocitopenia imune: Revisão bibliográfica da abordagem diagnóstica e terapêutica

Matilde Isabel de Brito Picante

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

2025

Trombocitopenia imune: Revisão bibliográfica da abordagem diagnóstica e terapêutica

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Matilde Isabel de Brito Picante]
Faro, maio 2025

Copyright© 2025 [Matilde Isabel de Brito Picante]

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

A poucos passos de terminar esta etapa da minha vida académica, gostaria de expressar a minha profunda gratidão a todas as pessoas que me apoiaram ao longo deste percurso.

À Professora Doutora Isabel Júlio, o meu profundo agradecimento por ter aceitado orientar esta dissertação, por todo o apoio constante, pela dedicação e pela paciência demonstrada durante todo o processo.

Agradeço a todo o corpo docente do Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas pelo apoio e dedicação prestados ao longo destes anos.

À equipa dos serviços farmacêuticos do hospital do Barreiro, um agradecimento especial por tudo o que me ensinaram, pela constante disponibilidade e pelo apoio que sempre me ofereceram.

Aos meus pais, agradeço profundamente por todo o amor, carinho, apoio e paciência ao longo deste percurso, sem vocês não seria possível. Ao meu irmão, aos meus tios e aos meus avós, obrigada pela presença constante e pelas palavras de incentivo. Agradeço a toda a minha família por estarem sempre ao meu lado e por acreditarem em mim.

Ao Gabri, obrigada por estares sempre ao meu lado, por me ouvires, apoiares e acompanhares sempre com todo o amor, paciência e compreensão.

À Mariana, à Patrícia, à Yana, ao Saulo e a todos os meus amigos que fiz ao longo deste percurso, obrigada por estarem sempre lá para mim e por fazerem com que o Algarve também fosse casa.

Agradeço ao Baltazar, ao Serafim, ao Simão, à Alice e ao Kobe, pela companhia fiel e por todo o amor.

Por fim, um agradecimento especial aos meus amigos de sempre, Miguel, Martim, Gonçalo, David, Rafa, Gui, Kiki, Pedro, Maria, Alexa, Cordas, Sousa e Nunes pela vossa amizade, pelo apoio constante e por estarem sempre comigo, mesmo quando estamos longe.

Resumo

A trombocitopenia imune é uma doença hematológica autoimune adquirida, caracterizada pelo decréscimo isolado do número de plaquetas no sangue, resultante de um processo de destruição autoimune das mesmas. Tal ocorre devido a um desequilíbrio entre as células imunológicas efetoras e reguladoras que culmina na formação de autoanticorpos direcionados contra as plaquetas, responsáveis pelo aumento da destruição das plaquetas circulantes e pelo comprometimento da produção de novas plaquetas pela medula óssea.

A trombocitopenia imune pode ser classificada em dois subtipos principais, de acordo com a sua causa subjacente: primária e secundária. A primária é a forma mais comum e ocorre quando não há uma condição subjacente identificável, apresentando-se como trombocitopenia isolada. A secundária está associada a outras patologias ou ao uso de medicamentos.

Embora possa surgir em qualquer faixa etária, esta patologia é mais prevalente em adultos, acima dos 60 anos. Enquanto na idade pediátrica a doença tende a ser de caráter agudo e autolimitado, na idade adulta, evolui frequentemente para uma condição crónica, exigindo monitorização contínua e intervenção terapêutica prolongada.

A incidência estimada é de cerca de 3,3 casos por 100.000 pessoas por ano, com uma prevalência de aproximadamente 9,5 casos por 100.000 adultos, o que ressalta a relevância desta patologia como problema de saúde pública.

O diagnóstico é realizado principalmente por exclusão, com base numa avaliação clínica detalhada e em exames laboratoriais, de modo a excluir possíveis causas secundárias.

A terapêutica de primeira linha inclui o uso de corticosteroides e de imunoglobulina intravenosa em casos que exijam rápida elevação do número de plaquetas. Os agonistas do recetor da trombopoietina são muito utilizados como terapêutica de segunda linha.

O farmacêutico desempenha um papel essencial na gestão da trombocitopenia imune, nomeadamente no aconselhamento, na adesão à terapêutica e na deteção de efeitos adversos, colaborando com outros profissionais de saúde para garantir uma abordagem terapêutica eficaz.

Palavras-chave: Trombocitopenia imune; Púrpura trombocitopénica idiopática; Corticosteroides; Farmacoterapia da trombocitopenia imune.

Abstract

Immune thrombocytopenia is an acquired autoimmune hematologic disorder characterized by an isolated reduction in platelet count, resulting from an autoimmune destruction of these cells. This occurs due to an imbalance between effector and regulatory immune cells, leading to the formation of autoantibodies directed against platelets. As a result, there is an increase in the destruction of circulating platelets and a compromise in the production of new platelets in the bone marrow.

Immune thrombocytopenia can be classified in two main different subtypes based on its underlying cause: primary and secondary. Primary immune thrombocytopenia is the most common form and occurs when no underlying condition is identified, presenting as isolated thrombocytopenia. Secondary thrombocytopenia is associated with other diseases or with the use of medications.

Although it can occur at any age, it is more prevalent in adults, particularly those over 60 years of age. In children, the disease tends to be acute and self-limited, while in adults, it often evolves into a chronic condition, requiring continuous monitoring and prolonged therapeutic interventions.

The estimated incidence is approximately 3.3 cases per 100,000 people per year, with a prevalence of around 9.5 cases per 100,000 adults, highlighting the relevance of this condition as a public health issue.

The diagnosis is primarily established by exclusion, based on a thorough clinical evaluation and laboratory tests, to rule out possible secondary causes.

First-line therapy includes the use of corticosteroids and intravenous immunoglobulin in cases requiring a rapid increase in platelet count. Thrombopoietin receptor agonists are widely used as second-line therapy.

Pharmacists play a crucial role in the management of immune thrombocytopenia, particularly in counseling, promoting adherence to therapy, and detecting adverse effects, as well as collaborating with other healthcare professionals to ensure an effective therapeutic approach.

Keywords: Immune thrombocytopenia; Idiopathic Thrombocytopenic Purpura; Corticosteroids; Pharmacotherapy of immune thrombocytopenia.

Índice

Agradecimentos	v
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Índice.....	xi
Índice de figuras	xiv
Índice de quadros	xvi
Lista de abreviaturas e acrónimos	xviii
1. Introdução.....	1
2. Trombocitopenia imune.....	3
2.1. Contexto histórico	4
2.2. Classificação	6
2.3. Formas secundárias	7
2.3.1. Lúpus eritematoso sistémico	7
2.3.2. Síndrome anti fosfolipídica	8
2.3.3. Leucemia linfocítica crónica	8
2.3.4. Vírus da imunodeficiência humana	9
2.3.5. Doença por coronavírus 2019	10
2.3.6. Trombocitopenia imune induzida pela vacina contra SARS-CoV-2.....	10
2.3.7. Trombocitopenia imune induzida por fármacos	11
2.3.8. Trombocitopenia imune induzida por Heparina	12
2.4. Epidemiologia.....	12
2.5. Fisiopatologia	15
2.5.1. Papel das plaquetas	16
2.5.2. Mecanismos de destruição plaquetária.....	17
2.5.3. Desequilíbrio de células T	20
2.5.4. Papel dos megacariócitos	21
2.6. Quadro clínico.....	23

3. Diagnóstico.....	25
4. Farmacoterapia.....	29
4.1. Corticosteroides	32
4.1.1. Prednisona.....	33
4.1.2. Dexametasona	34
4.2. Imunoglobulina IV.....	36
4.3. Agonistas do recetor da trombopoietina	36
4.3.1. Romiplostim	37
4.3.2. Eltrombopag	41
4.3.3. Avatrombopag	43
4.4. Rituximab.....	46
4.5. Azatioprina.....	48
4.6. Ciclosporina	49
4.7. Micofenolato de mofetil	51
4.8. Fostamatinib.....	53
5. Prognóstico e evolução da doença	55
6. Impacto na qualidade de vida	56
7. Papel do farmacêutico	57
8. Conclusão	58
9. Referências bibliográficas.....	60

Índice de figuras

Figura 2.5.1- Mecanismos Fisiopatológicos da PTI. Adaptado de (102).	15
Figura 3.1- Fluxograma de diagnóstico da PTI.....	28
Figura 4.1- Algoritmo de tratamento da PTI.	32
Figura 4.1.1- Estrutura química da prednisona. Adaptado de (191).	33
Figura 4.1.2- Estrutura química da dexametasona. Adaptado de (198).	35
Figura 4.3.1- Estrutura química do Romiplostim. Adaptado de (225).....	38
Figura 4.3.2- Estrutura química do Eltrombopag. Adaptado de (239).....	41
Figura 4.3.3- Estrutura química do Avatrombopag. Adaptado de (251).....	44
Figura 4.4.1- Estrutura química do Rituximab. Adaptado de (268).....	46
Figura 4.5.1- Estrutura química da Azatioprina. Adaptado de (281).....	48
Figura 4.6.1- Estrutura química da ciclosporina. Adaptado de (292).	50
Figura 4.7.1- Estrutura química do micofenolato de mofetil. Adaptado de (300).....	52
Figura 4.8.1- Estrutura química do Fostamatinib. Adaptado de (309).....	53

Índice de quadros

Quadro 4.3.1- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes do Romiplostim. Adaptado de (237).....	40
Quadro 4.3.2- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes do Eltrombopag. Adaptado de (248).....	42
Quadro 4.3.3- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes do Avatrombopag. Adaptado de (263).....	45
Quadro 4.4.1- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes do Rituximab (265, 274, 277).....	47
Quadro 4.5.1- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes da Azatioprina. Adaptado de (278).....	49
Quadro 4.6.1- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes da Ciclosporina. Adaptado de (291).....	51
Quadro 4.8.1- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes do Fostamatinib. Adaptado de (308).....	54

Lista de abreviaturas e acrónimos

COVID-19- Doença por Coronavírus 2019

EDTA- Ácido etilenodiamino tetra-acético

FcγR- Recetores Fcγ

GP- Glicoproteínas Plaquetárias

IL-21- Interleucina-21

IV- Intravenosa

JAK/STAT- Janus quinase/ Transdutor de sinal e ativador de transcrição

LES- Lúpus Eritematoso Sistémico

LLC- Leucemia Linfocítica Crónica

MHC II- Complexo principal de histocompatibilidade de classe II

PF4- Fator Plaquetário 4

PTI- Trombocitopenia Imune

R-TPO- Recetor da trombopoietina

SAF- Síndrome Antifosfolipídica

SARS-CoV-2- Síndrome Respiratória Aguda Grave

Ta- Células T auxiliares

TIH- Trombocitopenia Induzida por Heparina

VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana

1. Introdução

A trombocitopenia imune (PTI), é uma patologia hematológica de natureza autoimune, reconhecida e descrita na literatura científica há mais de um século. Desde as primeiras observações clínicas no final do século XIX, a compreensão desta patologia sofreu uma evolução substancial. Inicialmente considerada de etiologia desconhecida, a PTI passou a ser interpretada, sobretudo a partir da década de 1950, como uma doença autoimune mediada por autoanticorpos anti plaquetários, o que representou uma alteração paradigmática na sua definição, diagnóstico e terapêutica. Ao longo das últimas décadas, os avanços na área da imunologia, hematologia e biologia molecular permitiram elucidar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à doença, possibilitando abordagens terapêuticas mais específicas e eficazes ⁽¹⁻⁴⁾.

A PTI é caracterizada por uma contagem plaquetária inferior a 100.000/ μ L, resultante da destruição periférica acelerada de plaquetas e, em alguns casos, da produção insuficiente das mesmas a nível da medula óssea. Embora a maioria dos casos seja de etiologia primária, a PTI pode também manifestar-se de forma secundária a infeções virais, outras doenças autoimunes, neoplasias ou a exposição a determinados fármacos. Clinicamente, a PTI manifesta-se de formas variáveis, podendo variar de quadros assintomáticos a quadros hemorrágicos graves ⁽⁵⁻⁸⁾.

A PTI atualmente pode classificar-se em aguda, persistente e crónica, de acordo com a duração da doença. Embora possa afetar indivíduos de todas as faixas etárias, apresenta particularidades distintas entre pacientes pediátricos e adultos, tanto na sua evolução clínica como na resposta terapêutica. Em pacientes adultos, a forma crónica é mais prevalente, exigindo acompanhamento prolongado e intervenções terapêuticas ajustadas à gravidade do quadro clínico e à resposta individual. Já na população pediátrica, é mais prevalente a forma aguda da doença, que é frequentemente de remissão espontânea ⁽⁹⁻¹⁴⁾.

O diagnóstico da PTI é maioritariamente um diagnóstico de exclusão em que se realiza uma avaliação detalhada da história clínica e do quadro clínico do paciente, complementada por exames laboratoriais, de modo a excluir outras possíveis causas de trombocitopenia ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

A abordagem terapêutica da PTI tem vindo a evoluir, transitando de estratégias invasivas, como a esplenectomia, para terapêuticas imunomoduladoras mais direcionadas, incluindo corticosteroides, imunoglobulina intravenosa (IV), agonistas do recetor da trombopoietina (R-TPO) e anticorpos monoclonais ^(2, 18-20).

Neste contexto, o farmacêutico assume um papel importante na gestão integrada da PTI. Para além da dispensa e aconselhamento sobre a terapêutica, compete-lhe monitorizar a adesão à terapêutica e identificar reações adversas e interações medicamentosas. A sua proximidade à comunidade torna-o um agente privilegiado na promoção da literacia para a saúde, contribuindo ativamente para a melhoria dos resultados clínicos ⁽²¹⁻²³⁾.

Esta dissertação tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica da PTI, abordando diferentes aspetos, com especial enfoque na respetiva fisiopatologia, técnicas de diagnóstico e principais opções terapêuticas, para além de destacar a intervenção do farmacêutico nesta patologia, com base na literatura científica disponível.

Quanto à metodologia, realizou-se uma análise documental de múltiplas fontes bibliográficas, privilegiando artigos e *guidelines* científicas. Os principais motores de busca utilizados foram o *PubMed*, o *ScienceDirect* e o *ResearchGate*. Para realizar a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Trombocitopenia imune; Púrpura trombocitopénica idiopática; Corticosteroides; Farmacoterapia da trombocitopenia imune. A pesquisa teve início a 1 de setembro de 2024 e terminou a 8 de abril de 2025, sendo que a maioria das fontes bibliográficas consultadas corresponde a publicações datadas entre 2017 e 2025.

2. Trombocitopenia imune

A PTI, anteriormente descrita na literatura como púrpura trombocitopenia idiopática, é uma doença hematológica autoimune adquirida, caracterizada pelo um aumento da destruição de plaquetas e pela produção deficiente de plaquetas. Este desequilíbrio resulta num estado de trombocitopenia, com contagens de plaquetas persistentemente abaixo de 100.000/ μ L, que pode provocar diferentes sintomas hemorrágicos, como hematomas, petéquias e hemorragia ^(1,5).

As alterações na nomenclatura da PTI primária e a reestruturação dos critérios de diagnóstico foram estabelecidos por um painel de especialistas internacionais reunidos na Conferência de Consenso de Vicenza, em Itália, em 2007. Nesta conferência, a terminologia “púrpura trombocitopénica idiopática” foi alterada para “trombocitopenia imune primária”, tendo sido estipulado pelo painel, o uso do termo “imune” para destacar o mecanismo imunológico responsável pela trombocitopenia. O termo “idiopática” foi substituído por “primária” para salientar a ausência de causas subjacentes identificáveis, sendo a doença caracterizada por trombocitopenia isolada. Posteriormente, o termo “púrpura” foi considerado inadequado, uma vez que muitos pacientes apresentavam poucos ou nenhum sintoma hemorrágico visível. Foi ainda estabelecido, como critério de diagnóstico, o limite para a contagem de plaquetas inferior a 100.000/ μ L. Este valor permite uma melhor comparação entre estudos e diagnósticos mais precisos do que o limite anteriormente estabelecido para a contagem de plaquetas inferior a 150.000/ μ L, valores que em populações não ocidentais são comuns em indivíduos saudáveis ^(1, 24-26).

A PTI primária resulta da destruição autoimune das plaquetas, que advém da formação de autoanticorpos anti plaquetários, direcionados especificamente contra antígenos à superfície das plaquetas e que, para além disso, afetam negativamente a produção de novas plaquetas, contribuindo para a manutenção deste quadro clínico ^(6,7).

É possível classificar a doença com base na sua duração: aguda, quando há resolução da doença em menos de 3 meses; persistente, se a duração varia entre 3 e 12 meses e crónica quando persiste durante mais de 12 meses. A forma crónica é, por norma, mais comum em adultos, enquanto cerca de 80 a 90% das crianças afetadas apresenta a forma aguda da doença e entra em remissão espontânea dentro de poucas semanas ou meses após o diagnóstico ^(1, 9, 10).

É importante distinguir a PTI primária, que não apresenta nenhuma causa subjacente identificável, da PTI secundária, em que a doença pode ser desencadeada por outras doenças autoimunes, por doenças infecciosas ou por fármacos. Cerca de 80% de todos os casos de PTI são classificados como primários e 20% como secundários. Aproximadamente, 18 a 38% dos

pacientes adultos com PTI apresentam comorbilidades e são polimedicados, o que aumenta a probabilidade de um diagnóstico de PTI secundária. Todas as formas da doença têm impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e necessitam de tratamento e controlo adequados ^(1, 8).

2.1. Contexto histórico

Avicena, o pai da medicina moderna, foi o primeiro a descrever um paciente com púrpura crónica, clinicamente semelhante à trombocitopenia imune, em 1025, na sua enciclopédia médica, o Cãnone da Medicina. No entanto, decorreram mais de nove séculos até que se alcançasse uma compreensão precisa da doença ^(2, 27).

Antes da descoberta das plaquetas, a identificação da PTI baseava-se exclusivamente na presença de púrpura num indivíduo aparentemente saudável. Púrpura é um termo geral utilizado para descrever lesões de pele avermelhadas ou arroxeadas resultantes de hemorragias na derme ou nos tecidos subcutâneos ^(4, 15, 26).

Em 1735, o médico alemão Paul Gottlieb Werlhof relatou um caso de uma jovem de 16 anos com sintomas hemorrágicos cutâneos e mucosos e epistaxe decorrentes de uma doença infecciosa, distinguindo esta condição das outras formas de púrpura e designando-a "*morbus maculosus hemorrhagicus*". A doença passou então a ser conhecida como "púrpura" ou "doença de Werlhof" e vários médicos ao longo do século XIX observaram casos em que indivíduos apresentavam suscetibilidade para a formação de hematomas, petéquias e hemorragias. No entanto, nessa altura a compreensão da doença era limitada, uma vez que as plaquetas e outros componentes sanguíneos eram ainda desconhecidos ^(2, 15).

Foi apenas em 1865, que Max Schultze descreveu pela primeira vez as plaquetas como "pequenas esferas de diversos tamanhos" que "são 6 a 8 vezes menores que as células vermelhas", através da análise de células sanguíneas vivas, móveis e não coradas. Dado que as plaquetas são incolores, grande parte dos estudos anteriores à descoberta da técnica de coloração reconheciam apenas células vermelhas e brancas. A função das plaquetas só foi descrita em 1882, quando Giulio Bizzozero identificou o seu papel crucial na hemóstase ^(2, 3).

Um ano mais tarde, em 1883, Brohm constatou a associação entre a trombocitopenia e a síndrome anteriormente descrita por Paul Werlhof. Em 1887, Denys, um histologista belga, chegou à mesma associação, tendo constatado que durante a fase ativa da púrpura, as plaquetas estavam diminuídas e que a contagem aumentava aquando da cessação hemorrágica. Em 1889,

George Hayem, confirmou a observação de Denys e identificou a relação entre a púrpura e a trombocitopenia através da contagem de plaquetas de um paciente ^(15, 28-30).

Assim, no início do século XX, a doença passou a ser conhecida como púrpura trombocitopenia idiopática. O termo “Trombocitopenia” refere-se à baixa contagem de plaquetas, “Idiopática” indica que a causa é desconhecida e “Púrpura” alude ao aparecimento de manchas vermelhas ou roxas na pele provocadas por hemorragias subcutâneas ^(2, 3).

Em 1915, Frank propôs que a PTI resultava da supressão da produção de plaquetas pelos megacariócitos, devido à produção de um fator tóxico no baço. No ano seguinte, o estudante de medicina, Paul Kaznelson propôs que a trombocitopenia era provocada pela destruição exacerbada de plaquetas no baço, embora não tivesse estabelecido o mecanismo de destruição destas células. Com base na teoria de Kaznelson, a esplenectomia tornou-se o tratamento principal para a PTI refratária, durante mais de 30 anos, até à compreensão da respetiva fisiopatologia ^(2, 25).

Os estudos de Harrington-Hollingsworth, realizados em 1950 e 1951, representaram uma mudança importante na compreensão da PTI. William J. Harrington, realizou uma experiência em si próprio e em colaboração com o seu colega James W. Hollingsworth, propuseram a existência de um fator destrutivo de plaquetas no sangue. A fim de testar esta hipótese, Harrington foi submetido a uma transfusão de 500 ml de sangue de um paciente com PTI e em poucas horas, a sua contagem plaquetária diminuiu significativamente, tendo sido recuperada 4 dias depois ^(2, 25).

Estes estudos contribuíram para a formulação de conceitos importantes na segunda metade do século XX, nomeadamente que a trombocitopenia resulta da destruição de plaquetas e não de uma toxina destrutiva dos megacariócitos que os pacientes têm presente no plasma, um fator anti plaquetário com características de anticorpo e que a doença não é sempre idiopática ^(2, 4).

Em 1982, estudos, realizados por Van Leeuwen, demonstraram que os pacientes com PTI produzem autoanticorpos contra duas glicoproteínas plaquetárias (GP), a GPIIb e a GPIIIa. Conclusões estas que foram, desde então, evidenciadas diretamente por diversos estudos laboratoriais ^(2, 3).

Doze anos mais tarde, a trombopoietina, foi purificada e clonada, identificando-se como o principal regulador da trombopoiese. Este facto permitiu aos investigadores concluir que a deficiência funcional de trombopoietina na PTI sugere que a atividade aumentada de anticorpos contra as plaquetas pode inibir a resposta normal da medula óssea à trombopoietina, contribuindo para a trombocitopenia observada nesta doença ^(2, 15, 29).

Os avanços significativos observados na área da imunologia nas últimas duas décadas enriqueceram substancialmente o conhecimento científico relativo aos défices imunológicos subjacentes à fisiopatologia da PTI, possibilitando, o desenvolvimento de terapêuticas direcionadas mais eficazes ^(2, 4, 29).

O papel dos autoanticorpos foi mais bem definido através de experiências *in vitro*, que sustentaram a ideia de que os autoanticorpos na PTI inibiam a produção ou a maturação de megacariócitos e a libertação de plaquetas ^(2, 29).

Após o encontro realizado, em Vicenza, Itália, em 2007, o *International Working Group* propôs uma nova terminologia consensual que foi documentada em 2009. O painel de especialistas concordou em substituir o termo “idiopático”, por “imune”, para destacar o mecanismo imunológico implicado na doença e optou por “primário” para indicar a ausência de uma causa subjacente identificável. O termo “púrpura” foi considerado inadequado, uma vez que, em grande parte dos casos, os sintomas hemorrágicos estão ausentes ou são mínimos. A sigla PTI foi preservada em virtude da sua ampla utilização e da relevância que detém na pesquisa em literatura científica. Assim, “PTI” passou a designar a trombocitopenia imune, em vez de purpura trombocitopenia idiopática, como era convencionalmente identificada ^(2, 15, 25, 31).

2.2. Classificação

A classificação da PTI tem implicações significativas no diagnóstico e tratamento da doença. Esta pode ser classificada de acordo com o tempo de duração, etiologia, gravidade e resposta ao tratamento ⁽³²⁾.

De acordo com a etiologia, a PTI pode ser classificada em primária ou secundária. A trombocitopenia imune primária constitui uma patologia autoimune adquirida caracterizada por trombocitopenia isolada, por uma contagem de plaquetas no sangue periférico persistentemente inferior a 100.000/ μ L e pela ausência de outras etiologias ou patologias potencialmente associadas a trombocitopenia. Apesar de nem sempre provocar sintomas hemorrágicos, a principal manifestação clínica, associada à PTI primária, é o aumento do risco de hemorragias ^(24, 33, 34).

A PTI secundária inclui todas as formas de trombocitopenia imuno mediada, à exceção da PTI primária. Pode estar associada a doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistémico (LES), doenças infecciosas como a hepatite C e o vírus da imunodeficiência humana (VIH), doenças linfo proliferativas como a leucemia linfocítica crónica (LLC) ou ao uso de

medicamentos que induzam respostas imunológicas contra as plaquetas, de que é exemplo a heparina. A heparina é amplamente conhecida por causar trombocitopenia induzida por heparina (TIH), uma patologia autoimune caracterizada pela formação de autoanticorpos direcionados contra o complexo formado entre a heparina e os componentes plaquetários ^(24, 35, 36).

A trombocitopenia com uma relação causal definida ou provável com a administração de fármacos tem sido relatada para diversos medicamentos ao longo dos anos. Na base de dados “*Platelets on the Web*” constam mais de 300 fármacos registados com, pelo menos, um caso confirmado ou suspeito de trombocitopenia induzida por medicamentos ⁽³⁷⁾.

Com base no tempo de duração, a PTI pode ser classificada em: aguda ou recém diagnosticada, caracterizada por ter duração inferior a 3 meses e ser de resolução espontânea, é a forma mais comum em crianças e ocorre frequentemente após uma infeção viral; persistente, de duração entre 3 e 12 meses; e crónica, de duração superior a 12 meses, que requer tratamento prolongado ou contínuo ^(35, 38).

A PTI é também classificada segundo a gravidade em assintomática, quando o paciente apresenta baixa contagem de plaquetas, mas não apresenta sintomas clínicos significativos; em leve a moderada, quando os sintomas são considerados leves, como petéquias ou hematomas, sem hemorragias graves; e em graves, quando a contagem plaquetária é criticamente baixa e há um risco significativo de eventos hemorrágicos, incluindo epistaxe, sangramento gengival, hemorragia gastrointestinal e, potencialmente, hemorragias internas ^(24, 35).

A PTI pode ainda ser classificada de acordo com a resposta terapêutica em PTI refratária, quando as intervenções terapêuticas de 1ª linha se revelam ineficazes e quando há reaparecimento da doença grave mesmo após esplenectomia ⁽³⁹⁾.

2.3. Formas secundárias

2.3.1. Lúpus eritematoso sistémico

O LES é uma doença autoimune complexa com uma ampla variedade de manifestações clínicas, incluindo alterações hematológicas. Estas alterações advêm de uma resposta inflamatória autoimune mediada por uma abundância de autoanticorpos e pela formação de complexos imunes. Esse processo imunopatológico resulta em lesões teciduais, afetando múltiplos órgãos e sistemas e conduzindo ao aparecimento de uma variedade de sinais e sintomas característicos ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

A PTI associada ao LES constitui uma das complicações hematológicas mais comuns, afetando entre 10 e 25% dos pacientes com LES e está frequentemente associada a prognósticos pouco favoráveis. No entanto, em cerca de 75% dos casos, a trombocitopenia é ligeira e facilmente controlada ^(41, 43, 44).

Estudos sugerem que a coexistência de PTI e de LES esteja relacionada com uma predisposição genética comum, presente em diversas doenças autoimunes. Este vínculo genético pode resultar de fatores hereditários que predispõem os indivíduos ao desenvolvimento de doenças autoimunes ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

2.3.2. Síndrome anti fosfolipídica

A síndrome anti fosfolipídica (SAF) é uma doença trombo-inflamatória autoimune caracterizada pela presença constante de anticorpos antifosfolipídicos circulantes que reconhecem fosfolípidos na superfície celular e proteínas de ligação a fosfolípidos. Esta interação resulta num aumento significativo do risco de eventos trombóticos, complicações gestacionais graves e diversas outras manifestações autoimunes e inflamatórias ^(48, 49).

A PTI manifesta-se, em aproximadamente 20% a 50%, dos pacientes com SAF, apresentando um risco hemorrágico associado significativamente inferior ao risco trombótico atribuído à presença dos aPL, e é considerada um sinal de alerta de SAF de alto risco e, por vezes, pode surgir em contexto do tratamento anti trombótico ^(50, 51).

A PTI secundária ao SAF é geralmente leve e benigna, muitas vezes, sem necessidade de intervenção terapêutica. Contudo, em alguns casos, a pode manifestar-se de forma mais severa e exigir terapêutica farmacológica adequada para controlo da condição ⁽⁵⁰⁾.

2.3.3. Leucemia linfocítica crónica

A LLC é uma patologia hematológica linfoproliferativa, caracterizada pela proliferação clonal e acumulação progressiva de linfócitos B maduros anormais que apresentam um imunofenótipo distinto, no sangue periférico, na medula óssea e nos tecidos linfoides, o que se traduz em supressão imunitária e num risco aumentado de infeções para os pacientes ^(52, 53).

A PTI secundária à LLC representa uma complicação autoimune relativamente frequente nesta patologia, afetando entre 4,3% e 9,7% dos pacientes durante a evolução da doença. Esta

condição é particularmente prevalente em pacientes adultos, sobretudo em estágios mais avançados da doença e está associada a um pior prognóstico, em cerca de 25% dos casos ^(54,55).

O desenvolvimento da PTI está relacionado com a interação entre as células B neoplásicas da LLC e o sistema imunitário do paciente, resultando na produção de autoanticorpos direcionados contra as plaquetas. Os autoanticorpos gerados em resposta à LLC promovem a destruição plaquetária periférica, um processo que é exacerbado pela disfunção imunológica subjacente à doença e pela utilização de terapêuticas imunossupressoras, como os análogos de purinas. Adicionalmente, as próprias células B neoplásicas podem contribuir para a formação de autoanticorpos, agravando a resposta imune e comprometendo ainda mais a função plaquetária. Este processo, por sua vez, agrava de forma acrescida o quadro de PTI e compromete a função plaquetária, originando uma reação em cadeia de danos celulares desfavorável e fragilizando acentuadamente o sistema imunológico ^(56,57).

2.3.4. Vírus da imunodeficiência humana

O VIH ataca seletivamente os glóbulos brancos, comprometendo progressivamente a funcionalidade do sistema imunitário, o que culmina no desenvolvimento de diversas infeções oportunistas, bem como em complicações imunológicas e hematológicas, que agravam o quadro clínico do paciente ⁽⁵⁸⁾.

Uma das complicações hematológicas mais prevalentes é a PTI, que pode manifestar-se em qualquer fase da infeção por VIH. Trata-se da segunda complicação mais frequente associada a esta patologia, afetando entre 4 e 40% dos pacientes. A gravidade da PTI em indivíduos com VIH é, em geral, leve a moderada, embora possam ocorrer reduções mais drásticas na contagem plaquetária ⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.

A PTI surge como uma das primeiras manifestações clínicas, em cerca de 10% dos casos de infeção por VIH, sinalizando, frequentemente, o avanço da doença. Está associada a um prognóstico desfavorável, com menor taxa de sobrevivência e maior suscetibilidade a complicações clínicas. É mediada por autoanticorpos induzidos pelo VIH, dirigidos contra glicoproteínas presentes na superfície plaquetária, como a GPIb e GPIIb, levando à destruição prematura de plaquetas pelo sistema imunitário, predominantemente no baço. Além disso, a presença de coinfeções, como a infeção pelo vírus da hepatite C, contribui significativamente para a exacerbação desta condição ^(58, 62, 63).

2.3.5. Doença por coronavírus 2019

A doença por coronavírus 2019 (COVID-19) constitui uma pandemia em curso, desencadeada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), que teve origem em Wuhan, China, no final de 2019, disseminando-se globalmente e provocando uma crise sanitária, social e económica sem precedentes. Esta doença viral altamente contagiosa teve um impacto demográfico global catastrófico, sendo considerada a crise de saúde pública mais impactante desde a pandemia da gripe espanhola de 1918. ^(64, 65).

Atualmente, milhões de indivíduos em todo o mundo foram afetados pela COVID-19, desde então a PTI tem emergido como uma complicação de relevância significativa no contexto desta doença ^(66, 67).

A PTI associada à COVID-19 tem sido predominantemente observada em pacientes idosos, com uma média de idades acima dos 60 anos. A maioria dos casos foram reportados em indivíduos de idade superior a 50 anos que apresentavam quadros de COVID-19 moderada a grave. ^(68, 69).

O mimetismo molecular constitui um mecanismo fisiopatológico importante, no qual o organismo produz auto anticorpos contra as plaquetas, como anti-GP IIb/IIIa e anti-GP-Ib/IX, resultando na sua destruição. Além disso, o SARS-CoV-2 pode ligar-se diretamente aos recetores presentes à superfície das plaquetas, levando à sua destruição ⁽⁶⁸⁾.

2.3.6. Trombocitopenia imune induzida pela vacina contra SARS-CoV-2

Estudos recentes têm relatado PTI secundária à vacinação contra a COVID-19, sobretudo com as vacinas ChAdOx1 de vetor viral com adenovírus de chimpanzé modificado para expressar a proteína spike do SARS-CoV-2 e com as vacinas de ácido ribonucleico mensageiro. Embora a PTI pós-vacinação seja considerada rara, existe um número crescente de casos relatados ^(70, 71).

A fisiopatologia subjacente à PTI secundária a estas vacinas, envolve o fenómeno do mimetismo molecular. Neste contexto, as proteínas virais e bacterianas presentes nas vacinas compartilham sequências antigénicas semelhantes às encontradas nas plaquetas, o que induz uma resposta imunológica desregulada, culminando na formação de autoanticorpos que reconhecem e atacam as plaquetas. Para além disso, é relevante a formação de complexos

imunes à superfície das plaquetas que são prontamente reconhecidos pelo sistema reticuloendotelial. A remoção desses complexos, pelas células do sistema reticuloendotelial, acelera o processo de destruição plaquetária, exacerbando a trombocitopenia ⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

A resposta inflamatória exacerbada, resultante tanto da infecção viral como da vacinação, pode induzir a libertação descontrolada de citocinas pro-inflamatórias, favorecendo a ativação de linfócitos B e a produção de autoanticorpos direcionados contra as plaquetas. Este fenómeno contribui significativamente para a perpetuação e agravamento do quadro clínico, uma vez que os autoanticorpos, gerados pela ativação do sistema imunológico, interferem na função plaquetária e aceleram a destruição das mesmas ^(72, 73, 75).

2.3.7. Trombocitopenia imune induzida por fármacos

A PTI induzida por fármacos constitui uma condição imunomediada complexa, na qual a administração de determinados agentes farmacológicos provoca uma resposta imune direcionada às plaquetas, levando à sua destruição acelerada e significativa. Fármacos, como a heparina e alguns antibióticos como a vancomicina e quininas, são os principais fármacos associados à PTI ^(76, 77).

A trombocitopenia imunomediada envolve a formação de anticorpos que se ligam a glicoproteínas específicas das plaquetas, como ocorre na PTI induzida por fármacos, ou contra o fator plaquetário 4 (PF4), como observado na TIH. Estas interações resultam na destruição plaquetária acelerada, frequentemente acompanhada por manifestações clínicas graves, como hemorragias ou trombozes ^(37, 78, 79).

Após a exposição ao fármaco, este pode ligar-se à superfície das plaquetas, formando complexos fármaco-plaqueta. Esses complexos podem ser reconhecidos pelo sistema imunitário como substâncias estranhas, o que leva à produção de anticorpos específicos contra as plaquetas ou contra outros componentes do complexo. Em alguns casos, os anticorpos podem até ser dirigidos contra as próprias GP. A ligação entre o fármaco e as plaquetas resulta na ativação do sistema imunitário, desencadeando a ativação do sistema complemento e a fagocitose das plaquetas pelos macrófagos, no baço e no fígado. Este processo leva à destruição acelerada das plaquetas, o que resulta em trombocitopenia ^(76, 80).

A principal complicação, associada à PTI induzida por fármacos, é o risco exacerbado de hemorragias que representam uma ameaça, sobretudo em pacientes com comorbidades ou sob terapêutica com outros fármacos imunossupressores ^(81, 82).

2.3.8. Trombocitopenia imune induzida por Heparina

A TIH é uma complicação rara, mas grave e potencialmente fatal, do uso de heparina, um anticoagulante amplamente utilizado no tratamento da trombose venosa profunda, embolia pulmonar e na prevenção de complicações trombóticas pós cirúrgicas ⁽⁸³⁻⁸⁵⁾.

A TIH caracteriza-se pela formação de anticorpos contra o complexo formado entre a heparina e o PF4, o que leva à ativação das plaquetas, promovendo trombocitopenia e, frequentemente, eventos trombóticos. Este mecanismo fisiopatológico é mediado por IgG que se ligam ao complexo heparina-PF4, formando imunocomplexos que estimulam a ativação plaquetária, em vez de apenas marcá-las para destruição ⁽⁸⁶⁻⁸⁹⁾.

A ativação plaquetária desencadeia uma cascata fisiopatológica caracterizada pela libertação de mediadores pró-coagulantes, pela exacerbação da resposta imunológica e pelo aumento do risco de formação de trombos. Este processo contrasta com outros tipos de trombocitopenia imunomediada, nos quais as plaquetas são predominantemente destruídas pelo sistema reticuloendotelial, sem a concomitante predisposição para eventos trombóticos ^(86, 90, 91).

2.4. Epidemiologia

A PTI é uma patologia relativamente comum, caracterizada por trombocitopenia isolada, que pode afetar indivíduos de todas as idades e de ambos os sexos. A incidência anual da PTI pode variar consideravelmente de acordo com a região e com a metodologia do estudo realizado. Em adultos, estima-se que a taxa de incidência anual seja de 3,3 casos por 100.000 habitantes, com uma prevalência de 9,5 casos por 100.000 adultos. Observa-se uma maior prevalência em mulheres jovens e em idosos, no entanto, na população idosa, a prevalência é aproximadamente igual entre homens e mulheres acima dos 65 anos. O que sugere que, à medida que a população envelhece, o risco de PTI crónica aumenta, refletindo a tendência de formas mais prolongadas e difíceis de controlar da doença nesta faixa etária ^(11, 12, 92).

A incidência da PTI na infância varia entre 1,6 e 6 casos por 100.000 crianças, refletindo uma forma aguda da doença, com boa resposta à terapêutica e frequentemente autolimitada, com morbidade e mortalidade mínimas. Cerca de 20 a 30% dos casos evoluem para a forma crónica da doença. A frequência de episódios de hemorragia grave na infância é de aproximadamente 1 em cada 800 casos, sendo a hemorragia intracraniana a complicação mais

relevante, embora rara, pode ocorrer tanto em pacientes recém-diagnosticados como em casos de PTI persistente ou crônica ^(10, 13, 14).

Cerca de 40% das crianças com PTI progridem para uma forma persistente da doença, apresentando contagens plaquetárias persistentemente baixas e episódios hemorrágicos que se estendem por mais de três meses, após o diagnóstico inicial. Entre esses casos, 10 a 20% progridem para a cronicidade ^(13, 93).

A prevalência da PTI na população pediátrica é, em geral, inferior à observada nos adultos e, embora não seja tão amplamente documentada em estudos populacionais, é geralmente considerada baixa, devido à natureza predominantemente autolimitada da doença nesta faixa etária. Estimativas de prevalência em estudos específicos sugerem que a PTI afeta cerca de 4 a 6 crianças por 100.000, refletindo, principalmente, os casos persistentes ou crônicos que requerem acompanhamento clínico prolongado. Apesar destes casos representarem uma fração menor da totalidade dos diagnósticos pediátricos, a sua persistência ao longo do tempo aumenta a prevalência da doença na população afetada. A prevalência pode ser ligeiramente maior em regiões com melhor acesso a cuidados médicos que permitem diagnósticos mais precisos e seguimento dos casos crônicos. Para crianças com PTI crônica, os casos persistem geralmente por anos, e a prevalência nesses subgrupos pode ser proporcionalmente mais alta em relação à incidência inicial ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾.

A PTI apresenta um padrão de incidência bimodal, com dois picos de ocorrência em faixas etárias distintas: o primeiro entre os 2 e os 5 anos e o segundo em adultos com mais de 60 anos. Em crianças, a PTI manifesta-se, geralmente, como uma condição autolimitada, com boa resposta às terapêuticas convencionais e elevada taxa de remissão espontânea. Em contraste, nos adultos, particularmente de idade mais avançada, a doença tende a evoluir para formas crônicas, de curso clínico mais variável e, frequentemente, refratária às terapêuticas de 1ª linha, o que dificulta a gestão clínica ^(11, 95).

A relação entre o género e a prevalência da PTI é modulada por fatores imunológicos e hormonais, assim como por comorbidades associadas à idade. Durante a infância, os rapazes apresentam maior incidência de PTI em comparação com as raparigas. Na idade adulta, observa-se uma predominância da doença em mulheres, particularmente em idade fértil, devido à modulação do sistema imunitário pelos estrogénios e outras hormonas sexuais femininas que desempenham um papel fundamental no desencadeamento de respostas autoimunes e na predisposição para o desenvolvimento de doenças autoimunes, como a PTI. Contudo, em pacientes idosos, esta tendência reverte-se e a prevalência é superior nos homens. Este fenómeno pode ser explicado pelo aumento de comorbidades associadas ao envelhecimento,

como doenças cardiovasculares e metabólicas, que podem comprometer a resposta autoimune e predispor os indivíduos ao desenvolvimento de PTI. Assim, a presença dessas condições pode atuar como um fator determinante adicional à PTI nos homens mais velhos, alterando a dinâmica da prevalência da doença ^(36, 96).

Estudos demonstraram que, embora a PTI seja uma patologia associada à baixa contagem de plaquetas, o risco de trombose não é atenuado por essa condição. Na verdade, os pacientes com PTI apresentam uma prevalência elevada de eventos tromboembólicos, tanto arteriais como venosos, com uma taxa particularmente alta de trombose arterial ^(11, 97).

A idade avançada constitui um fator determinante na incidência de tromboembolismo em pacientes com PTI, com uma média etária de cerca de 62 anos, o que reflete uma prevalência substancial de comorbidades associadas, como doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* e hipertensão arterial. Além disso, o tratamento da PTI, que envolve frequentemente o uso de corticosteroides e outros imunossupressores, tem implicações relevantes, uma vez que estes fármacos podem aumentar o risco de eventos trombóticos, mesmo em pacientes com contagens plaquetárias extremamente baixas. Este cenário clínico representa um desafio terapêutico significativo no tratamento de tromboembolismo em pacientes com PTI, uma vez que o risco de hemorragia deve ser cuidadosamente equilibrado com o risco de tromboembolismo, exigindo uma abordagem terapêutica cuidadosamente ajustada a cada paciente ^(92, 97, 98).

Estudos indicam que a taxa de mortalidade entre pacientes com PTI é significativamente superior à da população em geral, refletindo a gravidade intrínseca e a complexidade clínica desta patologia. Em particular, o risco aumentado de eventos tromboembólicos, tanto venosos como arteriais, contribui substancialmente para esta mortalidade, dado que as complicações tromboembólicas podem ser fatais, especialmente quando associadas a comorbidades ^(92, 99).

Este acréscimo na mortalidade está ainda relacionado com a frequência e a gravidade das complicações associadas à PTI, realçando a necessidade de estratégias clínicas abrangentes e multidimensionais que visem abordar tanto os fatores tromboembólicos como as condições subjacentes que contribuem para o agravamento da progressão da doença. Adicionalmente, algumas das abordagens terapêuticas imunossupressoras utilizadas no tratamento da PTI, embora eficazes no controlo da resposta autoimune, podem originar complicações infecciosas graves, aumentando o risco de mortalidade por infeções neste grupo de pacientes. Este contexto clínico reforça a relevância de um acompanhamento rigoroso e de abordagens terapêuticas personalizadas que minimizem os riscos cumulativos associados à doença e à terapêutica ^(11, 99, 100).

2.5. Fisiopatologia

A PTI é uma doença autoimune com mecanismos fisiopatológicos intrinsecamente complexos. Resulta de diferentes mecanismos fisiopatológicos distintos, incluindo a destruição periférica de plaquetas opsonizadas por autoanticorpos anti plaquetários (1), a disfunção na trombopoiese e a destruição de plaquetas mediada por células T (2). Cada um destes mecanismos contribui, de forma autónoma e integrada, para o desenvolvimento de trombocitopenia ^(76, 101). Estes mecanismos encontram-se esquematizados na figura 2.5.1.

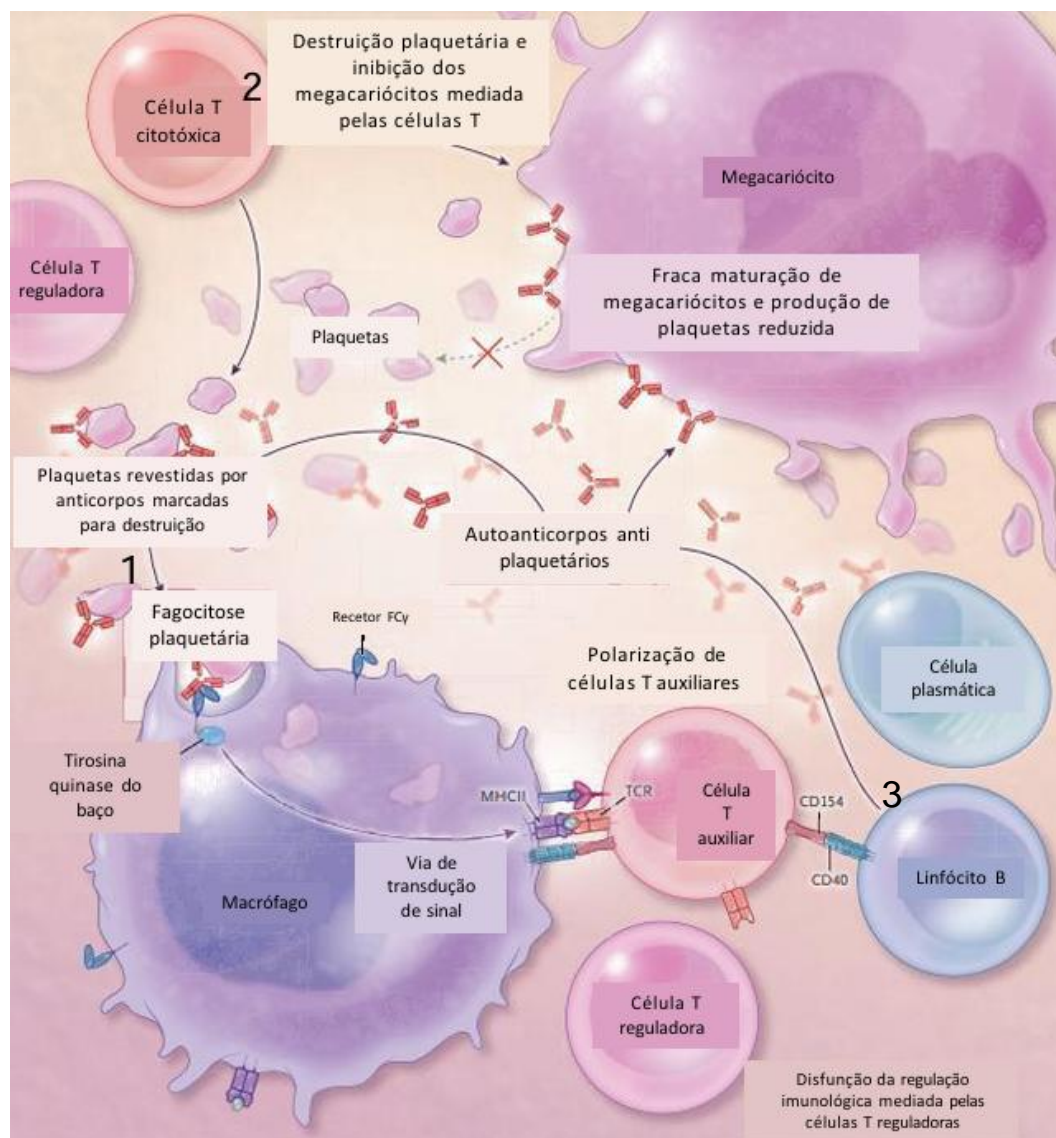


Figura 2.5.1- Mecanismos Fisiopatológicos da PTI. Adaptado de (102).

Os autoanticorpos anti plaquetários marcam as plaquetas (1) para a sua destruição por macrófagos, através da ativação de recetores $Fc\gamma$ ($Fc\gamma R$) e da via tirosina cinase do baço. Os antígenos das plaquetas fagocitadas são apresentados à superfície dos macrófagos pelo complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC II) às células T auxiliares (T_H) (2). As células T citotóxicas podem destruir diretamente plaquetas ou inibir a função dos megacariócitos (2), comprometendo a produção de novas plaquetas. A intervenção de linfócitos B e células plasmáticas contribui para a produção contínua de autoanticorpos (3) ^(101, 102).

2.5.1. Papel das plaquetas

As plaquetas desempenham um papel fundamental na hemostasia, sendo essenciais na formação de coágulos sanguíneos e na prevenção de hemorragias. Contudo, para além das suas funções hemostáticas, estas células exercem também funções imunológicas de grande importância. Quando ativadas, as plaquetas tornam-se elementos celulares altamente dinâmicos, capazes de interagir com uma variedade de recetores imunológicos, incluindo os recetores de imunoglobulina, recetores de complemento e os recetores *Toll-like*, responsáveis por reconhecer padrões moleculares associados a agentes patogénicos. Estas interações permitem que as plaquetas detetem e respondam a agentes patogénicos ou sinais de inflamação, desempenhando um papel ativo na modulação das respostas autoimunes tanto inatas como adaptativas ^(7, 101).

É necessário que as plaquetas sejam previamente ativadas para que possam desempenhar o seu papel na resposta imune. Embora uma quantidade substancial de autoanticorpos direcionados contra a GPIIb/IIIa ou a GPIb/IX/V, tenham a capacidade de induzir a ativação plaquetária, os resultados sobre a ativação plaquetária na PTI permanecem contraditórios. Em geral, esses anticorpos ligam-se às plaquetas, resultando na sua destruição principalmente no baço. Contudo, a ativação subsequente das plaquetas e a modulação da resposta imune mediada pela ativação plaquetária não estão totalmente elucidadas. As implicações imunológicas da ativação plaquetária, embora reconhecidas, carecem de compreensão aprofundada, sobretudo no contexto da PTI ^(7, 103).

Estudos recentes indicam que na PTI, as plaquetas expressam níveis reduzidos de mediadores inflamatórios, como a quimiocina CXCL5 ligando 5, a quimiocina CCL5, o fator de crescimento epidérmico e a molécula de ligação CD40. Estas moléculas estão intimamente associadas ao grau de trombocitopenia e podem influenciar a gravidade da doença. A expressão

dessas moléculas pelas plaquetas promove a ativação de outras células do sistema imunitário, contribuindo para a amplificação da resposta inflamatória e para a exacerbação da destruição plaquetária (7, 101, 104).

As plaquetas imaturas desempenham um papel importante na PTI. Apesar da baixa contagem plaquetária, as plaquetas presentes podem estar disfuncionais, especialmente quando são ativadas de maneira inadequada. A medula óssea tenta compensar a destruição acelerada das plaquetas, intensificando a produção plaquetária, o que culmina no aumento da presença de plaquetas imaturas na circulação. Embora essas plaquetas estejam presentes em maior número, não alcançam plena funcionalidade, o que contribui para a disfunção plaquetária observada na PTI. Este fenómeno contribui para a dificuldade de controlo das hemorragias, uma vez que as plaquetas, embora presentes, não são eficazes na coagulação (105, 106).

2.5.2. Mecanismos de destruição plaquetária

Produção de autoanticorpos plaquetários

Os anticorpos antiplaquetários do tipo IgG, frequentemente presentes na PTI, são direcionados contra glicoproteínas específicas, localizadas à superfície das plaquetas. As glicoproteínas mais comumente afetadas por esses anticorpos incluem a GPIIb/IIIa, um recetor de fibrinogénio, e a GPIb/V/IX que atua como recetor para o fator de *Von Willebrand*, uma proteína fundamental na adesão das plaquetas a locais de lesão vascular. Com menor frequência, podem ainda dirigir-se contra outros recetores, como a GPIa/IIa que interage com o colagénio (34, 101).

As plaquetas cobertas por esses anticorpos ficam sinalizadas para posterior destruição pelo sistema imunitário. O processo de eliminação ocorre principalmente no sistema reticuloendotelial esplénico pela ação dos macrófagos. Os anticorpos IgG ligam-se às glicoproteínas à superfície das plaquetas e ativam os FcγR nos macrófagos. Este mecanismo, dependente dos FcγR, implica que a ligação entre o anticorpo e o seu recetor específico, nos macrófagos, facilite a fagocitose das plaquetas opsonizadas (34, 104).

Alterações nos linfócitos B

Os autoanticorpos plaquetários são sintetizados por clones de linfócitos B autorreativos que apresentam uma hipermutação somática nos genes codificadores das cadeias leve e pesada

das imunoglobulinas. Este processo é estimulado pela interação dos linfócitos B com as células Ta, um subgrupo de linfócitos T que atua na ativação e na estimulação da diferenciação de outros linfócitos. Os autoanticorpos estão presentes no baço, onde se observa uma expansão desregulada dos centros germinativos, bem como no sangue e na medula óssea. Durante este processo, ocorre uma diferenciação de linfócitos B em células plasmáticas de longa duração, responsáveis pela produção sustentada de autoanticorpos. Este mecanismo perpetua a resposta autoimune, contribuindo para a degradação contínua das plaquetas e para o agravamento da trombocitopenia ^(101, 107).

Na PTI, os macrófagos desempenham funções tanto de células efetoras como de células apresentadoras de antígenos. Os macrófagos esplênicos são as principais APC, desempenhando um papel crucial na estimulação das células Ta autorreativas CD4⁺, que induzem a produção de autoanticorpos contra as plaquetas. Estas células T autorreativas contêm células foliculares auxiliares que interagem com células B autorreativas e induzem a sua proliferação e diferenciação em células plasmáticas, com a produção de autoanticorpos plaquetários, mediada por um mecanismo dependente da secreção de interleucina-21 (IL-21) e da interação entre os recetores CD40 e CD154. Desta forma, os papéis dos linfócitos B autorreativos, das células Ta e dos macrófagos encontram-se interligados na fisiopatologia da PTI, contribuindo para a produção contínua de autoanticorpos e para a destruição plaquetária, perpetuando a trombocitopenia característica da doença ^(34, 101, 108).

Fagocitose Mediada por Fcγ e função dos macrófagos

Os macrófagos, enquanto células efetoras, contribuem para a destruição plaquetária. A família de FcγR é composta por recetores ativadores (FcγRI, FcγRIIa/c e FcγRIII) e inibidores (FcγRIIb) que regulam o processo. A expressão diferencial destes recetores em células individuais determina o equilíbrio entre a ativação e a inibição da resposta imunitária. Na PTI, observa-se uma expressão exacerbada de FcγRI, bem como um aumento na relação FcγRIIa/FcγRIIb nos monócitos. Este desequilíbrio favorece a ativação de mecanismos fagocíticos, resultando numa maior eficiência na remoção de plaquetas opsonizadas, contribuindo assim para a trombocitopenia ^(20, 101, 109).

Células dendríticas

As células dendríticas, derivadas de monócitos, desempenham um papel central no desencadeamento da resposta imunitária. Estas células têm capacidade fagocitária e são particularmente eficazes na internalização de plaquetas no processo de apoptose, promovendo a subsequente ativação de linfócitos T. Além disso, são capazes de gerar tolerância, estando envolvidas na conversão de células T *naïve* em células T reguladoras. Na PTI, observa-se uma alteração funcional nas células dendríticas que incluem a expressão exacerbada de moléculas co estimuladoras, como CD86 e CD80, além de uma maior produção de IL-12, uma citocina pró-inflamatória. Estas alterações estão associadas à deficiência de células T reguladoras, contribuindo para a ativação desregulada das células T, perpetuando a resposta autoimune característica da PTI ^(34, 101).

Ativação do complemento

A ativação do sistema complemento na eliminação das plaquetas é observada em 50 a 60% dos casos de PTI, estando diretamente correlacionada com a especificidade do autoanticorpo plaquetário em questão. Os anticorpos dirigidos contra as GPIIb/IIIa possuem maior suscetibilidade para ativar as vias do complemento, em comparação com os direcionados contra a GPIb/IX ^(101, 110, 111).

A ativação do complemento leva à deposição de C3b, um fragmento proteico proveniente da clivagem da proteína do complemento C3, na superfície das plaquetas, facilitando a fagocitose das plaquetas opsonizadas pelos macrófagos no baço. Este processo é mediado pela interação dos autoanticorpos plaquetários com os FCγR e pela ligação do fragmento C3b ao recetor de complemento tipo 1, garantindo a eficácia da resposta autoimune ^(101, 111, 112).

Remoção do ácido siálico das plaquetas

A remoção do ácido siálico das plaquetas constitui uma via independente de FCγR para a destruição plaquetária. Este mecanismo fisiopatológico caracteriza-se pela remoção de resíduos de ácido siálico, um componente essencial das glicoproteínas que compõem a membrana plaquetária. Este processo altera de forma significativa a estabilidade estrutural e

funcional das plaquetas, contribuindo de forma determinante para a sua eliminação acelerada (101, 113).

O ácido siálico, uma molécula presente nos terminais das glicoproteínas e glicolípidos da membrana celular, desempenha um papel crucial na preservação das plaquetas, protegendo-as contra a depuração prematura do sistema circulatório. Esta proteção deve-se à capacidade do ácido siálico de impedir o reconhecimento das plaquetas por recetores de eliminação, como o recetor de *Ashwell-Morell*, presente nas células hepáticas. Na PTI, anticorpos direcionados contra o complexo GPIb/IX ou outras glicoproteínas da superfície plaquetária promovem a remoção do ácido siálico, num processo mediado por enzimas como as neuraminidases. Estas enzimas podem ser libertadas por células imunes ativadas ou podem ter origem em plaquetas já comprometidas, desencadeando, assim, a eliminação do ácido siálico (101, 114, 115).

As plaquetas desprovidas de ácido siálico tornam-se alvos preferenciais do recetor de *Ashwell-Morell* que medeia a sua rápida eliminação da circulação. Este mecanismo de depuração hepática agrava a destruição plaquetária, reduzindo significativamente o número de plaquetas. Em paralelo, compromete a integridade estrutural da membrana plaquetária, induzindo alterações conformacionais que favorecem a apoptose. Estas alterações incluem a exposição da fosfatidilserina, um marcador fosfolipídico que sinaliza a célula para a fagocitose por macrófagos. Adicionalmente, potencia a resposta autoimune, uma vez que as plaquetas sem ácido siálico estão mais suscetíveis ao reconhecimento por macrófagos através da interação dos FcγR com os autoanticorpos presentes na superfície plaquetária. Este ciclo vicioso de destruição autoimune mantém o quadro clínico da PTI (113, 114, 116, 117).

2.5.3. Desequilíbrio de células T

As células T reguladoras, que desempenham um papel fundamental na manutenção da autotolerância e no controlo da resposta autoimune, apresentam-se quantitativa e funcionalmente comprometidas na PTI. A deficiência periférica das células T reguladoras pode estar associada ao seu sequestro no timo, contribuindo para a desregulação do sistema imunitário e facilitando a resposta anti plaquetária. Além disso, observa-se uma anomalia na interação entre as células dendríticas e células T reguladoras, resultando em células dendríticas menos tolerogénicas, o que favorece a perpetuidade de respostas autoimunes desreguladas. Nesse contexto, a expansão da subpopulação de monócitos CD16⁺ promove uma intensificação do estado inflamatório, exacerbando o desequilíbrio imunológico. Estes monócitos segregam a

IL-12 que exerce um papel central na indução da polarização das células T para o fenótipo pró-inflamatório Ta1, caracterizado pela produção de citocinas inflamatórias, como o interferon- γ . Simultaneamente, a IL-12 inibe a proliferação de células T reguladoras, comprometendo a capacidade imuno-reguladora essencial para o controlo da resposta autoimune ^(34, 101, 104).

As células T citotóxicas CD8⁺ têm um papel direto na destruição plaquetária e na inibição da trombopoiese. Existem evidências de que estas células, presentes em maior número em pacientes com PTI, promovem a lise plaquetária direta e acumulam-se na medula óssea, comprometendo o processo de produção de novas plaquetas ^(20, 118, 119).

Além disso, existe uma desregulação significativa das células Ta na PTI. Ocorre uma expansão significativa das subpopulações Ta1 e Ta17, caracterizadas pela produção de citocinas pró-inflamatórias, em particular, a IL-17 que desempenha um papel crucial ao estimular a libertação de citocinas como a IL-1 e a IL-6, que favorecem a formação de autoanticorpos plaquetários. Além disso, a desregulação do equilíbrio Ta1/Ta2, mediada pela redução na produção de quimiocinas e citocinas derivadas das plaquetas, como EGF, CCL5 e CXCL5, promove a ativação exacerbada das células Ta e dos linfócitos B, agravando o quadro clínico ^(34, 102, 108).

Assim, o ambiente inflamatório criado, pela desregulação das células T, promove um ciclo de destruição plaquetária e uma resposta autoimune anómala. A redução das células T reguladoras, acompanhada pelo aumento do número de células Ta1 e Ta17, favorece a produção de citocinas inflamatórias, proporcionando um ambiente pró-inflamatório, propício à autoimunidade. Ao mesmo tempo, as células CD8⁺ contribuem diretamente para a lise das plaquetas e para a inibição da sua produção, e prejudicam a comunicação entre as células dendríticas e as células T reguladoras, bem como a modulação negativa induzida pelos monócitos CD16⁺ ^(101, 106, 119).

2.5.4. Papel dos megacariócitos

Os megacariócitos desempenham um papel central na fisiopatologia da PTI, sendo alvo de múltiplos mecanismos do sistema imunitário que comprometem simultaneamente a sua maturação e a adequada produção plaquetária. A interação sinérgica entre autoanticorpos, linfócitos T citotóxicos e um microambiente medular pró-inflamatório configura um cenário patológico que perpetua a trombocitopenia ^(118, 120, 121).

Além do ataque autoimune às plaquetas, um fator crucial na fisiopatologia da PTI é a disfunção dos megacariócitos, as células precursoras da produção das plaquetas. Os megacariócitos são alvos diretos dos autoanticorpos e dos linfócitos T citotóxicos, comprometendo acentuadamente a capacidade de manter o equilíbrio plaquetário e de garantir a produção adequada de plaquetas ^(101, 104, 122).

A megacariopoiese ocorre predominantemente na medula óssea, um microambiente altamente especializado, onde citocinas específicas, moléculas de adesão e fatores de crescimento regulam a maturação dos megacariócitos e a subsequente libertação das células precursoras das plaquetas, as pró-plaquetas. Na PTI, os megacariócitos são amplamente afetados, como é evidenciado pelo comprometimento no seu desenvolvimento, caracterizado pela redução da poliploidia e da granularidade, bem como pela diminuição da libertação de plaquetas ^(34, 107, 123).

Cerca de dois terços dos pacientes com PTI possuem autoanticorpos plasmáticos capazes de inibir de forma significativa a maturação dos megacariócitos, a partir de células progenitoras hematopoiéticas CD34⁺ tratadas com trombopoietina, além de induzirem apoptose *in vitro*. Diferentes autoanticorpos podem apresentar afinidades distintas pelos megacariócitos, resultando em modificações morfológicas distintas nas células afetadas ^(37, 123, 124).

Os megacariócitos são diretamente eliminados por neutrófilos e macrófagos, mesmo na presença de níveis plasmáticos normais ou ligeiramente elevados de trombopoietina. Contudo, os níveis plasmáticos de trombopoietina permanecem geralmente dentro do intervalo de referência, em pacientes com PTI, ao contrário do que ocorre noutras condições trombocitopénicas. Todavia, observa-se um aumento nas concentrações de citocinas reguladoras dos megacariócitos, como as IL-6 e IL-11. Estudos indicam que a trombopoietina pode ser degradada concomitantemente com a destruição intensificada de plaquetas opsonizadas pelos autoanticorpos ^(34, 104, 125).

Na PTI, os megacariócitos são inequivocamente alvo de autoanticorpos dirigidos contra glicoproteínas plaquetárias, como as GPIb e GPIIb/IIIa, o que desencadeia alterações morfológicas e fisiológicas significativas. Estas alterações incluem a redução de grânulos intracelulares com vacuolização do citoplasma e perda de padrões normais de textura e rugosidade da membrana plasmática, resultando numa superfície mais lisa. Os autoanticorpos, que reconhecem GP como GPIIb/IIIa na superfície das plaquetas, também reagem com os megacariócitos, cuja reatividade conduz a alterações na função celular, incluindo a diminuição da capacidade de gerar plaquetas maduras. Para além disso, tanto os megacariócitos imaturos como as células-tronco mesenquimatosas, essenciais para a maturação dos megacariócitos e

para a formação de pró-plaquetas, encontram-se comprometidos, apresentando características de apoptose ^(101, 121-124).

Os megacariócitos desempenham um papel regulador sobre outras células da medula óssea, incluindo as células plasmáticas, responsáveis pela produção de anticorpos, contribuindo de forma indireta para a fisiopatologia da PTI. Nos pacientes com PTI, além das disfunções na megacariopoiese, as células-tronco mesenquimatosas apresentam capacidade de proliferação reduzida, perdendo a eficiência para suprimir a expansão das células T CD8⁺. Evidencia-se que pacientes com PTI crônica possuem um microambiente vascular disfuncional na medula óssea, comprometendo as interações fisiológicas entre os megacariócitos e o ambiente hematopoiético, afetando as células endoteliais e plasmáticas ^(108, 118, 122, 123).

2.6. Quadro clínico

As manifestações clínicas da PTI caracterizam-se pela ampla variabilidade, com quadros que variam desde pacientes completamente assintomáticos ou com sinais discretos e localizados até complicações hemorrágicas graves e potencialmente fatais. As manifestações clínicas desta patologia não só refletem a gravidade da trombocitopenia, como também a interação complexa entre o desequilíbrio na resposta imunológica e os mecanismos de regulação dos processos hemostáticos. A destruição plaquetária exacerbada, mediada por autoanticorpos, associada à produção reduzida dessas células pela medula óssea, resulta numa maior predisposição para manifestações hemorrágicas que variam desde lesões superficiais, como petéquias e equimoses até hemorragias graves ^(34, 92, 126).

Os sinais precoces, mais frequentemente descritos, incluem alterações cutâneas como petéquias e equimoses. As petéquias, lesões de forma aproximadamente circular de coloração avermelhada ou arroxeadas com dimensões inferiores a 2 milímetros, têm origem no extravasamento sanguíneo, nos capilares. São comumente observadas em regiões sujeitas a pressão. As equimoses são lesões de hemorragias subcutâneas de maior extensão que podem surgir após traumas mínimos ou, em casos mais graves, de forma espontânea. Estas manifestações cutâneas são prevalentes tanto em crianças como em adultos, embora o curso clínico da doença apresente variações significativas entre faixas etárias ^(15, 126, 127).

As hemorragias mucocutâneas constituem uma manifestação clínica relevante. São comuns hemorragias gengivais, epistaxes prolongadas e, nas mulheres, menorragia e metrorragia, sobretudo em pacientes com contagens plaquetárias abaixo de 30.000/μL. O

padrão hemorrágico tipicamente mucocutâneo reflete o papel essencial das plaquetas na hemóstase primária. Hemorragias gastrointestinais e hematúria, embora menos frequentes, podem ser observadas em casos graves. Estas manifestações hemorrágicas são particularmente debilitantes e tem impacto significativo na qualidade de vida ^(15, 126, 128).

As complicações hemorrágicas graves representam um risco substancial para os pacientes com PTI. As hemorragias intracranianas destacam-se como a manifestação de maior impacto clínico, associada a altas taxas de mortalidade e morbidade. Estas hemorragias ocorrem predominantemente em pacientes com contagens plaquetárias inferiores a 10.000/ μ L e provocam sintomas como cefaleias intensas, alterações neurológicas focais e alterações do estado de consciência. Outras complicações de gravidade relevante incluem hemorragias do trato gastrointestinal, que podem causar hematémese ou melena e provocar instabilidade hemodinâmica, e hemorragias retinianas, com potencial perda visual permanente ^(92, 126, 129).

Nos casos mais graves podem ainda ocorrer hemartroses, mais frequentemente observadas em articulações grandes e de carga, como os joelhos, tornozelos e cotovelos. Estas hemorragias podem provocar dor intensa, edema, rigidez articular e calor local. Em casos de hemartrose frequente, a acumulação crónica de sangue e o conseqüente processo inflamatório podem levar a hemofilia artropática, caracterizada por danos estruturais irreversíveis na articulação, como a destruição da cartilagem articular e perda de funcionalidade ⁽¹²⁸⁾.

Um dos sintomas relatados mais frequentemente é a fadiga crónica, independentemente da severidade da trombocitopenia. Este sintoma está associado tanto à ativação imunológica persistente quanto ao impacto psicológico resultante de lidar com uma patologia crónica de carácter imprevisível ^(92, 128, 130, 131).

Existem diferenças importantes nas manifestações clínicas entre crianças e adultos. Nas crianças, as manifestações clínicas são predominantemente cutâneas, como petéquias e equimoses, frequentemente precedidas por episódios de infeções virais. Em contraste, nos adultos, existe maior prevalência de complicações hemorrágicas mucocutâneas ^(15, 92, 132, 133).

Entre as manifestações clínicas associadas à PTI, destaca-se ainda a esplenomegalia, observada em alguns pacientes, que se caracteriza pelo aumento volumétrico do baço, atribuída ao papel central desse órgão na destruição plaquetária acelerada, mediada por autoanticorpos. A hiperatividade esplénica, ao intensificar a trombocitopenia, evidencia a complexa interação entre os mecanismos imunológicos e hemostáticos subjacentes à fisiopatologia da doença ^(15, 129).

3. Diagnóstico

O diagnóstico da PTI é complexo, sendo tradicionalmente descrito como um diagnóstico de exclusão. Requer uma abordagem sistemática que integra dados clínicos, laboratoriais e, em alguns casos, marcadores imunológicos e estudos histopatológicos. Os avanços recentes na compreensão da doença, bem como no uso de ferramentas diagnósticas mais precisas, têm proporcionado melhorias no diagnóstico diferencial e, conseqüentemente, na abordagem terapêutica ^(1, 16, 134).

O diagnóstico da PTI baseia-se principalmente na exclusão de outras causas de trombocitopenia isolada. Para tal, é feita uma avaliação clínica criteriosa com base na história clínica do paciente, avaliação física, contagem plaquetária e análise de um esfregaço de sangue periférico. Esta avaliação permite excluir outras condições hematológicas, como trombocitopenia hereditária e trombocitopenia induzida por medicamentos, bem como doenças infecciosas, doenças autoimunes, distúrbios metabólicos e pseudotrombocitopenia ^(15, 17, 39, 135).

A análise detalhada do esfregaço sanguíneo é fundamental para excluir outras condições que possam causar trombocitopenia e identificar características específicas que orientem o diagnóstico diferencial. O esfregaço de sangue periférico é analisado com o objetivo de identificar eritrócitos, leucócitos e plaquetas anormais. A presença de eritrócitos anormais pode estar associada a púrpura trombocitopénica trombótica ou síndrome hemolítico-urémica, o que sugere que a trombocitopenia pode ser causada por destruição intravascular em vez de um processo autoimune como na PTI. Em relação aos glóbulos brancos anormais, a presença de blastos indica a existência de células imaturas em circulação, o que geralmente está associado a leucemias. Uma aglomeração de plaquetas pode indicar pseudotrombocitopenia, decorrente da agregação plaquetária induzida pelo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) que atua como anticoagulante nas amostras de sangue. Este fenómeno deve ser rigorosamente excluído, uma vez que resulta numa contagem plaquetária erradamente reduzida, o que pode levar a interpretações diagnósticas incorretas ^(6, 17, 38, 136, 137).

Assim, no âmbito laboratorial, um hemograma completo é o primeiro passo para confirmar a trombocitopenia e para análise da integridade dos demais componentes celulares sanguíneos. Na PTI, a trombocitopenia manifesta-se de forma isolada, enquanto valores normais de leucócitos e eritrócitos contribuem para a exclusão de patologias como leucemias e síndromes mielodisplásicas. Para além disso, a realização de exames complementares, como testes de função hepática e renal, bem como serologias para HIV, hepatite B e C, são

fundamentais para excluir causas infecciosas ou metabólicas de trombocitopenia (38, 126, 135, 138, 139).

A história clínica detalhada é essencial para identificar fatores predisponentes ou possíveis patologias secundárias subjacentes que possam contribuir para a trombocitopenia (15, 140-142).

Um aspeto crítico na avaliação da história clínica e do exame físico é a ausência de esplenomegalia ou linfadenopatia, características que ajudam a distinguir a PTI de outras causas de trombocitopenia, como linfomas, leucemias ou doenças infiltrativas da medula óssea. A esplenomegalia está frequentemente associada a condições como hiperesplenismo secundário, linfomas ou infeções crónicas, mas, normalmente, não está presente na PTI primária, refletindo a ausência de envolvimento sistémico. Da mesma forma, a linfadenopatia, que pode sugerir em doenças linfoproliferativas, não é comum na PTI (17, 130, 135).

A história clínica deve ainda incluir uma avaliação minuciosa de fatores predisponentes, como exposição a medicamentos, incluindo quininas, heparina e antibióticos com potencial para causar trombocitopenia imunomediada. Infeções virais, como as causadas por HIV, hepatite C e pelo vírus Epstein-Barr, devem ser igualmente investigadas, uma vez que contribuem frequentemente para trombocitopenias secundárias. Doenças autoimunes, como o LES e a SAF, também devem ser consideradas, sobretudo em pacientes com outros sintomas sistémicos associados (15, 130, 137).

Estudos sugerem que a associação entre a infeção por *Helicobacter pylori* e a PTI, em alguns pacientes, pode contribuir para a patogénese da PTI e que a erradicação de *Helicobacter pylori* pode levar a uma melhoria na contagem de plaquetas, sobretudo em áreas geográficas onde a prevalência da infeção é elevada. Este facto relaciona-se com a atenuação da estimulação imunológica mediada pela bactéria, bem como a conseqüente redução da produção de autoanticorpos que promovem a destruição plaquetária. Assim, a investigação dirigida a *Helicobacter pylori* no contexto da PTI deve ser incluída no diagnóstico, particularmente em populações de alto risco (17, 143-145).

Os métodos diagnósticos utilizados para detetar *Helicobacter pylori* são o teste do ar expirado com ureia e o teste de antigénio fecal, ambos altamente sensíveis e específicos para infeções ativas. O teste do ar expirado consiste na ingestão de ureia marcada com isótopos de carbono, que, na presença da bactéria, é metabolizada pela urease, libertando dióxido de carbono marcado, que é posteriormente exalado e detetado na análise do ar expirado. O teste de antigénio fecal identifica antigénios bacterianos nas fezes. Estas abordagens são preferenciais por serem confiáveis e não invasivas. A sua aplicação é indicada em pacientes

adultos com PTI, particularmente aqueles que apresentem sintomas de dispepsia ou dor abdominal, ou que residam em regiões de alta prevalência de *Helicobacter pylori* ^(143, 146, 147).

É importante reconhecer que, embora as hemorragias constituam a manifestação clínica predominante, uma parte significativa dos pacientes permanece assintomática, em particular aqueles diagnosticados ocasionalmente durante exames de rotina. Isto releva a importância de uma abordagem clínica detalhada e abrangente para diferenciar a PTI de outras patologias potencialmente mais graves ou com implicações terapêuticas distintas. A integração de evidências clínicas e laboratoriais é, portanto, indispensável para o estabelecimento de um diagnóstico preciso e para guiar a abordagem terapêutica de forma eficaz ^(137, 140, 148).

Uma biópsia de medula óssea não é rotineiramente necessária em casos típicos de PTI, mas pode ser indicada em pacientes com características atípicas, idade avançada ou que sejam refratários ao tratamento inicial. Este exame é útil na exclusão de patologias medulares subjacentes, como aplasia medular ou infiltrações neoplásicas, que podem mimetizar o quadro clínico da PTI, contribuindo para um diagnóstico diferencial ^(6, 16, 17).

Os marcadores imunológicos têm vindo a afirmar-se como ferramentas complementares no diagnóstico da PTI. Anticorpos específicos direcionados contra GP, como as GPIIb/IIIa e GPIb/IX, são frequentemente detetados em pacientes com PTI. Contudo, a sua sensibilidade e especificidade relativamente reduzidas limitam a utilidade destes marcadores na prática clínica de rotina. Paralelamente, testes funcionais destinados a avaliar a destruição plaquetária mediada por autoanticorpos, bem como estudos que analisam o *turnover* plaquetário, nomeadamente a taxa de renovação ou substituição das plaquetas na circulação sanguínea, têm também sido explorados. Estas metodologias demonstram potencial na diferenciação da PTI de outras etiologias de trombocitopenia, nomeadamente as que estão relacionadas com insuficiência na produção medular de plaquetas, sendo particularmente relevantes no âmbito da investigação científica ^(6, 34, 118).

Além disso, ferramentas inovadoras, como a inteligência artificial e modelos baseados em aprendizagem automática, têm vindo a ser explorados como métodos promissores para diferenciar a PTI primária das formas secundárias de trombocitopenia. Estes avanços representam um marco na evolução do diagnóstico da PTI. O paradigma, anteriormente centrado num diagnóstico estritamente de exclusão, tem gradualmente cedido lugar a uma compreensão mais aprofundada da patologia, baseada no progresso científico. A inclusão de biomarcadores, tecnologias de ponta e algoritmos preditivos sofisticados permite uma abordagem diagnóstica mais precisa e dinâmica, com repercussões diretas no benefício para os pacientes. Esta evolução não só acelera a obtenção do diagnóstico, como também possibilita a

personalização das estratégias terapêuticas, assegurando uma gestão da doença mais eficaz e adaptada às necessidades individuais (15, 135, 149-151).

As diferentes etapas de diagnóstico estão representadas na Figura 3.1.

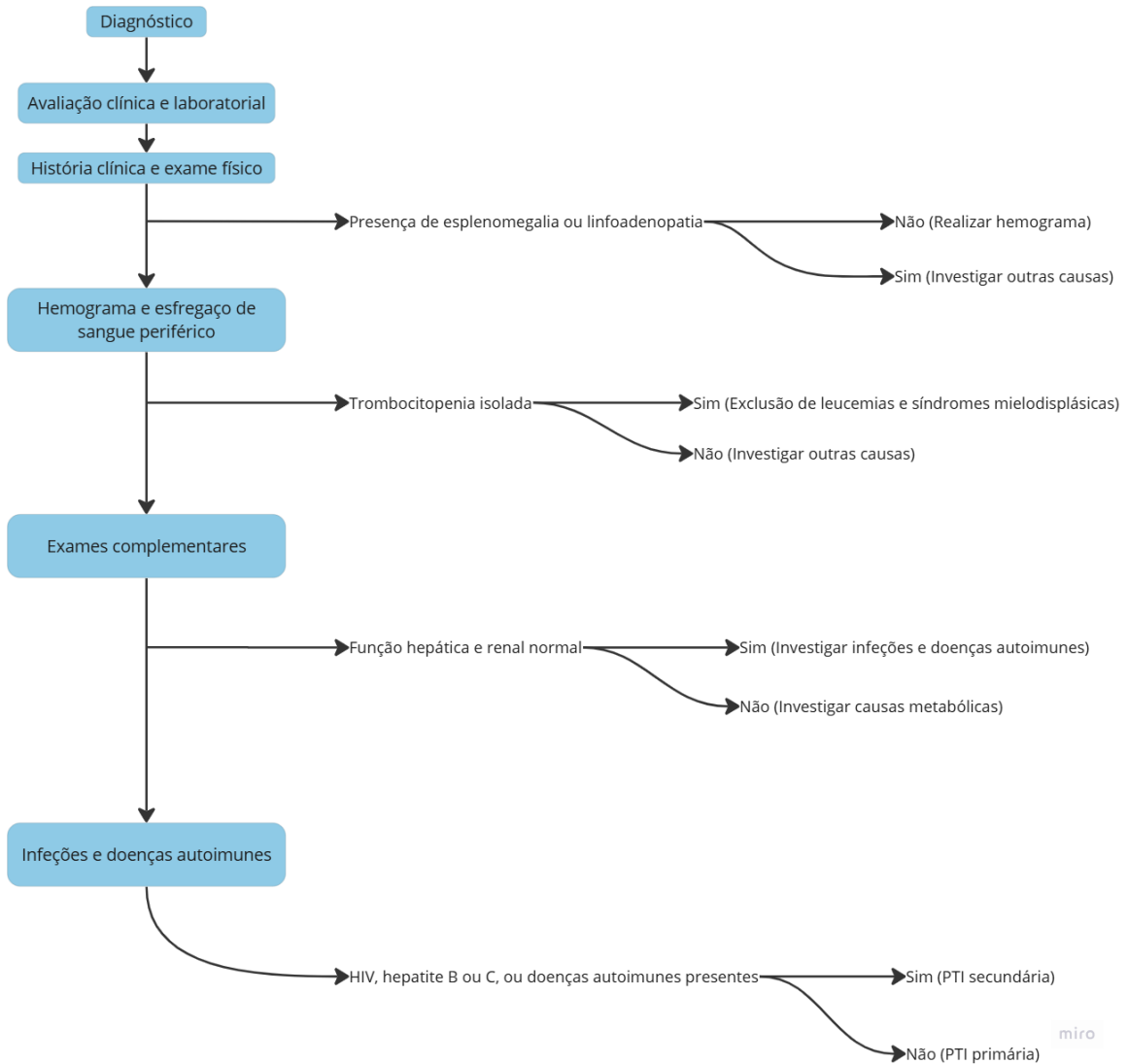


Figura 3.1 - Fluxograma de diagnóstico da PTI.

4. Farmacoterapia

O tratamento da PTI exige uma abordagem individualizada, considerando as características específicas de cada paciente, a gravidade da doença, a presença de comorbidades e a resposta a terapêuticas anteriores. A evolução constante das evidências científicas permite uma abordagem mais precisa e eficaz, sendo a personalização do tratamento essencial para otimizar os resultados e minimizar os riscos para cada paciente ^(134, 139, 152).

Em adultos, a abordagem terapêutica inicial baseia-se no uso de corticosteroides. A prednisona, numa dose ≥ 1 mg/kg/dia, constitui a estratégia de 1ª linha, geralmente instituída por um período de quatro a seis semanas, de modo a atenuar os efeitos adversos inerentes à corticoterapia prolongada. Como alternativa, a dexametasona em doses altas e intermitentes, na dose elevada de ≥ 20 mg/dia por quatro dias consecutivos, demonstra eficácia comparável, proporcionando um aumento rápido do número de plaquetas e apresentando um perfil de toxicidade mais favorável a longo prazo ^(17, 18, 153, 154).

Em contextos de hemorragia significativa, é preconizada a administração de imunoglobulina IV, dada a sua capacidade para promover um aumento imediato do número de plaquetas. A administração concomitante de imunoglobulina IV e corticosteroides possui um efeito sinérgico na resposta terapêutica, e é indicada em contexto de emergência, situação que requer uma rápida reposição da homeostasia hemostática pelo aumento do número de plaquetas ^(2, 126, 142, 155, 156).

Em **pacientes adultos**, com resposta inadequada ou PTI persistente após a terapêutica inicial, é necessário considerar estratégias terapêuticas de 2ª linha. Destacam-se os agonistas do R-TPO, como o romiplostim, eltrombopague e avatrombopag, que estimulam a produção de plaquetas pela medula óssea e demonstram elevada eficácia na PTI refratária. São frequentemente utilizados em simultâneo com corticosteroides. O rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20, constitui também uma alternativa terapêutica, tendo a função de diminuir os linfócitos B produtores de autoanticorpos. Contudo, a sua utilização requer uma avaliação criteriosa, uma vez que está associada a períodos prolongados de imunossupressão, aumentando o risco de infeções ^(16, 19, 117, 157).

A esplenectomia, apesar de ser um procedimento invasivo, mantém-se como uma intervenção terapêutica eficaz, apresentando uma elevada taxa de remissão, uma vez que elimina simultaneamente o local onde as plaquetas opsonizadas por autoanticorpos são destruídas, bem como o principal local de síntese dos autoanticorpos anti plaquetários. No

entanto, é geralmente reservada para casos refratários a outras abordagens de 2ª linha, devido aos riscos inerentes à sua realização, nomeadamente, predisposição para eventos tromboembólicos venosos e arteriais, aumento da suscetibilidade para desenvolver neoplasias hematológicas, complicações pós-operatórias e predisposição para infeções graves ⁽¹⁵⁸⁻¹⁶²⁾.

Nos casos refratários às opções terapêuticas de 2ª linha, consideram-se opções terapêuticas de 3ª linha, que incluem agentes imunossuppressores como a azatioprina, a ciclosporina e o micofenolato de mofetil. Estes fármacos atuam na modulação da resposta imunológica, reduzindo a destruição plaquetária mediada por autoanticorpos e promovendo a recuperação hematopoiética, e são frequentemente utilizados em associação com corticosteroides numa fase inicial do tratamento, dado o seu início de ação retardado. Avanços recentes na compreensão da fisiopatologia da PTI permitiram o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Entre estas, destaca-se o fostamatinib, um inibidor da tirosina quinase do baço, que proporciona um aumento sustentado do número de plaquetas em pacientes refratários às terapêuticas convencionais, ampliando assim as opções terapêuticas para a gestão da PTI crónica e refratária ^(6, 117, 140, 163, 164).

Em **idade pediátrica**, a PTI é frequentemente autolimitada, especialmente na forma aguda. Em casos assintomáticos ou com manifestações hemorrágicas ligeiras, é amplamente recomendada uma abordagem de monitorização independentemente do número de plaquetas, dada a elevada taxa de remissão espontânea observada nesta população ⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾.

Nos casos em que a intervenção terapêutica se revela necessária, os corticosteroides constituem a 1ª linha de tratamento, em doses ajustadas ao peso corporal, $\leq 0,5$ mg/kg/dia de prednisona. Em situações de maior gravidade, em que se impõe uma elevação rápida do número de plaquetas, a imunoglobulina IV constitui uma alternativa terapêutica eficaz. Em casos persistentes ou crónicos, os agonistas do R-TPO, principalmente o eltrombopague, tem um perfil de segurança favorável e eficácia sustentada a longo prazo, sendo considerados uma opção terapêutica viável nesta faixa etária. O rituximab, embora possa ser utilizado em determinados casos refratários, deve ser administrado com precaução, atendendo ao risco de imunossupressão prolongada e às potenciais implicações no desenvolvimento do sistema imunitário infantil ^(1, 168-171).

A esplenectomia é desaconselhada na população pediátrica, devido à elevada probabilidade de remissão espontânea da doença nesta população e ao risco inerente de complicações. Este procedimento é, em geral, apenas considerado após insucesso terapêutico das abordagens convencionais, incluindo esquemas combinados, em crianças com idade

superior a 5 anos, com diagnóstico de PTI há pelo menos 12 meses, ou em contextos de hemorragia não controlada com potencial risco de vida ⁽¹⁷²⁻¹⁷⁴⁾.

Em **pacientes idosos**, a abordagem terapêutica da PTI apresenta desafios adicionais decorrentes do aumento do risco de complicações, como infecções e eventos tromboembólicos, bem como pela presença frequente de comorbidades. A administração de corticosteroides deve ser rigorosamente monitorizada, privilegiando regimes de curta duração de forma a minimizar o risco de toxicidade sistêmica. A imunoglobulina IV é também uma opção terapêutica frequentemente utilizada, sobretudo em situações de hemorragia significativa. Os agonistas do R-TPO constituem uma opção terapêutica altamente eficaz nesta população, possuindo um perfil de segurança favorável e uma menor predisposição para efeitos adversos prolongados ^(98, 175-177).

Como alternativa, o recurso ao rituximab e a outros agentes imunossupressores, deve ser criterioso, atendendo ao risco acrescido de efeitos adversos graves, incluindo imunossupressão prolongada e risco de infecções. A esplenectomia não é recomendada em idosos, uma vez que, apesar de induzir a recuperação dos parâmetros hematológicos, tem uma elevada taxa de reincidência e de complicações pós-operatórias, uma vez que há maior risco de hemorragias graves, infecções e eventos trombóticos ^(101, 140, 178).

Durante a **gestação**, o tratamento da PTI exige uma abordagem clínica cuidadosamente ponderada, visando proteger tanto a mãe como o feto. A prednisona é considerada a 1ª linha terapêutica devido à sua limitada transferência placentária e ao seu perfil de segurança bem estabelecido. Por outro lado, a dexametasona deve ser evitada, pois pode atravessar a placenta e provocar efeitos adversos fetais. A imunoglobulina IV também é amplamente utilizada, quando existe a necessidade de uma elevação rápida do número de plaquetas, apresentando eficácia semelhante à prednisona, mas com resposta mais rápida, particularmente em situações de preparação para o parto, dada a sua eficácia na promoção de um aumento temporário do número de plaquetas ^(16, 179-181).

Como terapêutica de 2ª linha, o rituximab, embora atravesse a placenta, apresenta desfechos neonatais favoráveis. Os agonistas R-TPO apresentam dados limitados relativamente à sua segurança durante a gravidez, pelo que não são recomendados. A azatioprina, a ciclofosfamida, o micofenolato de mofetil e o fostamatinib são contraindicados dada a sua teratogenicidade. A esplenectomia, embora rara, pode ser indicada em situações graves e refratárias, sendo preferencialmente realizada durante o segundo trimestre de gestação, de modo a minimizar os riscos maternos e fetais associados ao procedimento ⁽¹⁸²⁻¹⁸⁵⁾.

O algoritmo da Figura 4.1 esquematiza o tratamento da PTI para um paciente adulto.

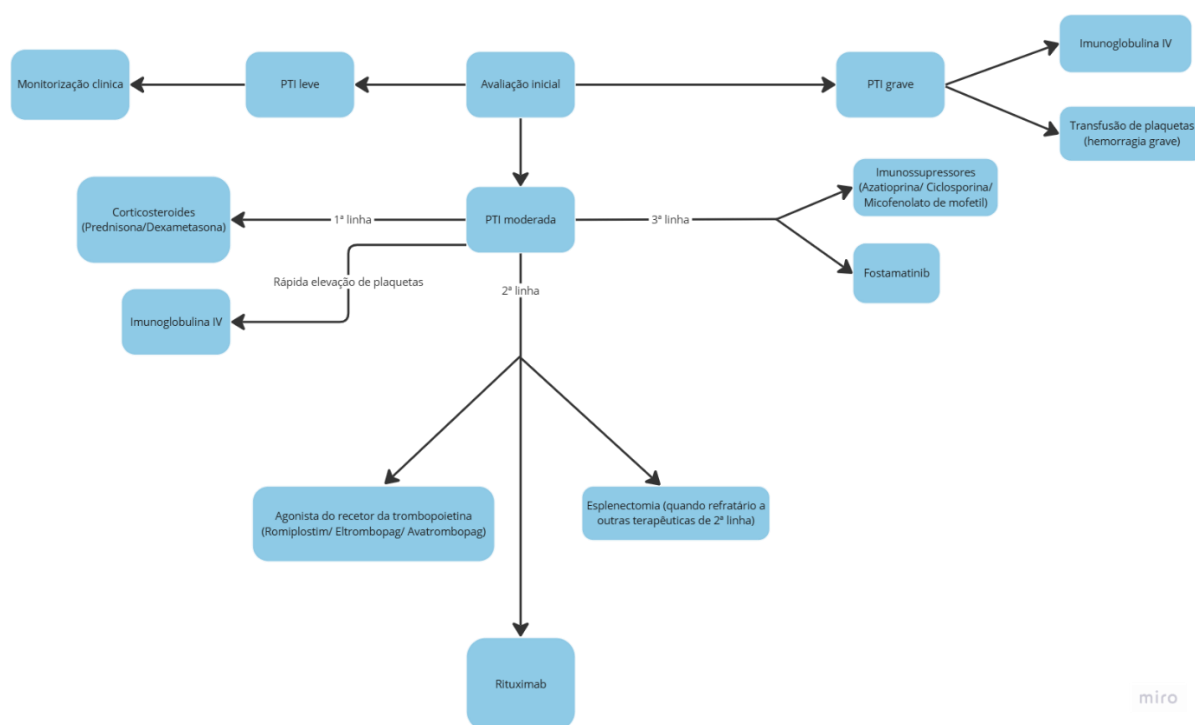


Figura 4.1- Algoritmo de tratamento da PTI.

4.1. Corticosteroides

Os corticosteroides são recomendados como tratamento de 1ª linha em pacientes recém-diagnosticados com PTI (153, 186).

Os corticosteroides, como a prednisona e a dexametasona, atuam através da supressão da resposta imunitária, reduzindo a destruição plaquetária mediada por autoanticorpos e promovendo um aumento do número de plaquetas. Esse efeito ocorre devido à modulação da resposta inflamatória, nomeadamente pela inibição da atividade dos macrófagos esplênicos, que desempenham um papel central na fagocitose das plaquetas opsonizadas. Além disso, influenciam a regulação da expressão de citocinas pró-inflamatórias, diminuindo a hiperativação do sistema imunológico contra as plaquetas (34, 187).

Os efeitos adversos mais comuns dos corticosteroides incluem, ganho de peso, hipertensão arterial, hiperglicemia, insónia e alterações de humor. Os efeitos adversos mais graves são a osteoporose, sobretudo em contexto de terapêutica prolongada, e a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que pode resultar em insuficiência adrenal em caso de suspensão abrupta do tratamento. O uso prolongado de corticosteroides está igualmente

associado a um risco acrescido de infecções, em virtude do seu efeito imunossupressor, assim como ao desenvolvimento de miopatia, particularmente em pacientes idosos ^(154, 188, 189).

Os corticosteroides estão, em geral, contraindicados em situações de infecções sistêmicas não controladas, osteoporose grave e diabetes não controlada, dado o seu potencial para a exacerbação destas patologias. Além disso, a utilização prolongada destes fármacos requer uma monitorização rigorosa, com o propósito de minimizar complicações metabólicas e endócrinas. A cessação da corticoterapia deve ser realizada de forma gradual, de modo a prevenir a insuficiência adrenal, sobretudo em pacientes submetidos a doses elevadas durante períodos prolongados ^(164, 188, 190).

4.1.1. Prednisona

A prednisona (Figura 4.1.1) é um glucocorticoide amplamente utilizado devido à sua capacidade anti-inflamatória e imunossupressora. Está indicada no tratamento de doenças alérgicas, dermatológicas, gastrointestinais, hematológicas, oftalmológicas, neurológicas, renais, respiratórias, reumatológicas, infecciosas, endócrinas e neoplásicas. É também amplamente utilizado como terapêutica pós-transplante ^(164, 188).

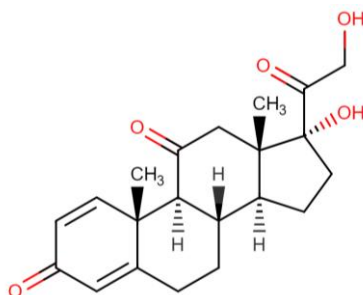


Figura 4.1.1- Estrutura química da prednisona. Adaptado de (191).

A prednisona é um pró-fármaco que, após ser administrado por via oral, sofre metabolização hepática e é transformado em prednisolona, um corticosteroide com elevada afinidade pelos recetores de glucocorticoides. O seu mecanismo de ação baseia-se na modulação da expressão génica, mediada pela ligação a recetores intracelulares de glucocorticoides, resultando na supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias envolvidas na ativação dos linfócitos T e B e de outros mediadores inflamatórios. Essa inibição resulta numa menor produção de autoanticorpos dirigidos contra as plaquetas, reduzindo a sua destruição pelo sistema reticuloendotelial ^(169, 192, 193).

A curto prazo, os corticosteroides reduzem a vasodilatação e a permeabilidade capilar, bem como o recrutamento leucocitário para os focos inflamatórios ^(131, 193).

Os glucocorticoides exercem múltiplas ações no sistema imunológico, incluindo a inibição da apoptose, promovem a apoptose de linfócitos T autoreativos, reduzindo a produção de autoanticorpos pelos linfócitos B. Paralelamente, suprimem a atividade da fosfolipase A2, reduzindo a síntese de derivados do ácido araquidônico, e inibem fatores de transcrição pró-inflamatórios, como o NF-Kappa B, o que reduz a inflamação vascular e a permeabilidade capilar, limitando danos endoteliais que podem agravar a trombocitopenia. Adicionalmente, promovem a expressão de genes anti-inflamatórios, incluindo a interleucina-10, que auxilia na reposição da homeostase imunológica. Inibe ainda a ativação e a atividade fagocitária dos macrófagos, diminuindo a eliminação acelerada das plaquetas circulantes ^(17, 131).

Em termos terapêuticos, doses reduzidas de corticosteroides apresentam essencialmente um efeito anti-inflamatório, ao passo que doses mais elevadas induzem imunossupressão significativa. A administração prolongada em concentrações elevadas pode resultar na ativação dos recetores mineralocorticoides, levando ao aumento da reabsorção de sódio e à redução dos níveis de potássio, com potenciais repercussões eletrolíticas e hemodinâmicas ^(9, 194).

A dose inicial de prednisona varia entre 0,5 e 1 mg/kg/dia, conforme a gravidade do quadro clínico e a resposta individual de cada paciente. Para minimizar o risco de efeitos adversos, é recomendada a menor dose eficaz pelo menor período possível. Em tratamentos prolongados, a descontinuação do tratamento deve ser feita de forma gradual de modo a evitar insuficiência adrenal ^(128, 195).

4.1.2. Dexametasona

A dexametasona (Figura 4.1.2) é um glucocorticoide indicado no tratamento de diversas patologias alérgicas, dermatológicas, gastrointestinais, hematológicas, oftalmológicas, neurológicas, renais, respiratórias, reumatológicas, infecciosas, endócrinas e neoplásicas. É também muito utilizada no tratamento do edema cerebral, choque séptico, reações anafiláticas graves e como parte do protocolo terapêutico em transplantes, visando a prevenção da rejeição ^(196, 197).

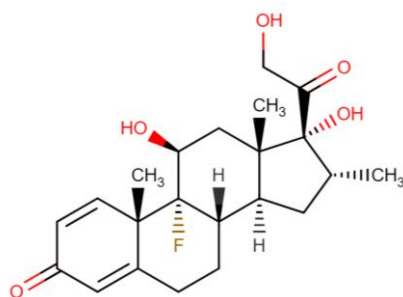


Figura 4.1.2- Estrutura química da dexametasona. Adaptado de (198).

A dexametasona é um corticosteroide sintético com elevada atividade anti-inflamatória e imunossupressora. Ao contrário da prednisona, não se trata de um pró-fármaco, pelo que não requer biotransformação hepática para se tornar eficaz ^(199, 200).

O mecanismo de ação da dexametasona envolve a ligação a recetores intracelulares de glucocorticoides, formando um complexo que se transloca para o núcleo celular. Este complexo modula a transcrição génica, resultando na síntese de proteínas com atividade anti-inflamatória e na supressão da expressão de mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente citocinas e prostaglandinas. Além disso, a dexametasona inibe a fosfolipase A2, reduzindo a produção de derivados do ácido araquidónico, e interfere na atividade de fatores de transcrição, diminuindo a resposta inflamatória e a permeabilidade capilar. Consequentemente, há redução da ativação e proliferação de linfócitos T e B, bem como diminuição da atividade fagocitária dos macrófagos, contribuindo para a preservação de componentes celulares, como as plaquetas ^(200, 201).

A curto prazo, a dexametasona reduz a vasodilatação e a permeabilidade capilar, bem como o recrutamento de leucócitos para os focos inflamatórios. Em doses mais elevadas, tem ação imunossupressora significativa, induzindo a apoptose de linfócitos T e diminuindo a produção de autoanticorpos pelos linfócitos B ^(192, 202, 203).

A posologia da dexametasona deve ser individualizada conforme a idade, comorbilidades, gravidade do quadro clínico e a resposta do paciente à terapêutica. A dexametasona em dose elevada pode ser administrada em doses entre 20 e 40 mg por dia, por via oral ou IV, durante 4 dias consecutivos, sem necessidade de redução gradual da dose. Esse regime pode ser repetido mensalmente, caso necessário, conforme a resposta terapêutica do paciente ^(9, 16).

4.2. Imunoglobulina IV

A terapêutica com imunoglobulina IV é recomendada em pacientes com PTI, sobretudo naqueles com hemorragias graves ou que necessitem de uma elevação rápida do número de plaquetas ^(204, 205).

A imunoglobulina IV exerce a sua ação através de vários mecanismos imunomoduladores, nomeadamente através da competição com autoanticorpos pela ligação aos recetores do fragmento cristalizável dos macrófagos esplénicos, atenuando, deste modo na fagocitose das plaquetas opsonizadas. Além disso, pode interferir na produção de autoanticorpos e modular a atividade das células B e T, promovendo a supressão da resposta autoimune contra as plaquetas, o que contribui para a elevação do número de plaquetas. O seu efeito no aumento do número de plaquetas manifesta-se de forma rápida, habitualmente entre 24 e 48 horas após a administração, contudo a sua ação é transitória, o que limita a sua utilização à situação de emergência ^(142, 206, 207).

Os efeitos adversos mais comuns incluem cefaleias, febre, calafrios, fadiga e reações alérgicas leves. Entre os eventos adversos mais graves, destacam-se o risco de eventos trombóticos, insuficiência renal aguda e reações anafiláticas, particularmente em pacientes com défice de imunoglobulina A. O risco aumentado de eventos trombóticos está associado ao aumento da viscosidade sanguínea induzido pela infusão de altas doses de imunoglobulina ^(208, 209).

A imunoglobulina IV deve ser utilizada com precaução em pacientes com risco trombótico elevado, disfunção renal prévia ou hiperviscosidade sanguínea, dado o potencial para exacerbar estas condições. Ao contrário dos corticosteroides, a imunoglobulina IV dispensa um regime de desmame, embora a sua eficácia seja temporária, o que normalmente impõe a necessidade de estratégias terapêuticas complementares para assegurar um controlo prolongado da patologia ^(208, 210).

4.3. Agonistas do recetor da trombopoietina

Os agonistas R-TPO, como o Romiplostim, o Eltrombopague e o Avatrombopague são utilizados como terapêutica de 2ª linha na PTI, para pacientes com resposta inadequada ou PTI persistente após a terapêutica inicial ^(211, 212).

Estes fármacos mimetizam a ação da trombopoietina endógena ao interagir e ativar o R-TPO, localizado na superfície dos megacariócitos e das células progenitoras hematopoiéticas da medula óssea. A ativação deste recetor desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que promove a proliferação, maturação e diferenciação dos megacariócitos, resultando num aumento da produção de plaquetas. Os agonistas R-TPO apresentam estruturas moleculares distintas da trombopoietina fisiológica, o que impede que o sistema imunológico os reconheça como alvo e produza anticorpos neutralizantes contra a trombopoietina endógena, assegurando, assim, a manutenção da eficácia terapêutica em pacientes com PTI crónica ⁽²¹³⁻²¹⁵⁾.

Além de estimularem a produção de plaquetas, os agonistas R-TPO atuam na regulação do sistema imunológico. Reduzem a destruição plaquetária pelo sistema fagocitário mononuclear, diminuindo a sua eliminação prematura da circulação e proporcionando um melhor equilíbrio do processo de renovação de células sanguíneas ⁽²¹⁶⁻²¹⁸⁾.

Os efeitos indesejáveis, mais frequentemente associados a estes fármacos incluem cefaleias, fadiga, náuseas e vômitos e elevação transitória das aminotransferases hepáticas. Em determinados casos, pode ocorrer trombocitose excessiva, associada a um risco aumentado de eventos trombóticos ⁽²¹⁹⁻²²¹⁾.

Estes fármacos devem ser utilizados com precaução em pacientes com antecedentes de eventos trombóticos, patologia hepática avançada ou fatores predisponentes à trombose, em virtude do risco de hipercoagulabilidade. Embora sejam considerados agentes terapêuticos de segurança comprovada, a sua utilização exige monitorização contínua da contagem plaquetária e da função hepática, de modo a minimizar os riscos associados ao tratamento. A interrupção abrupta da terapêutica com agonistas R-TPO pode resultar em trombocitopenia pós-interrupção terapêutica, sendo, muitas vezes, necessário um ajuste gradual da dose antes da interrupção definitiva da terapêutica ^(173, 222, 223).

4.3.1. Romiplostim

O romiplostim (Figura 4.3.1) é um agonista R-TPO, utilizado no tratamento da PTI, em pacientes adultos e em crianças com mais de um ano de idade que sejam refratários à terapêutica com corticosteroides e imunoglobulinas ^(213, 224).

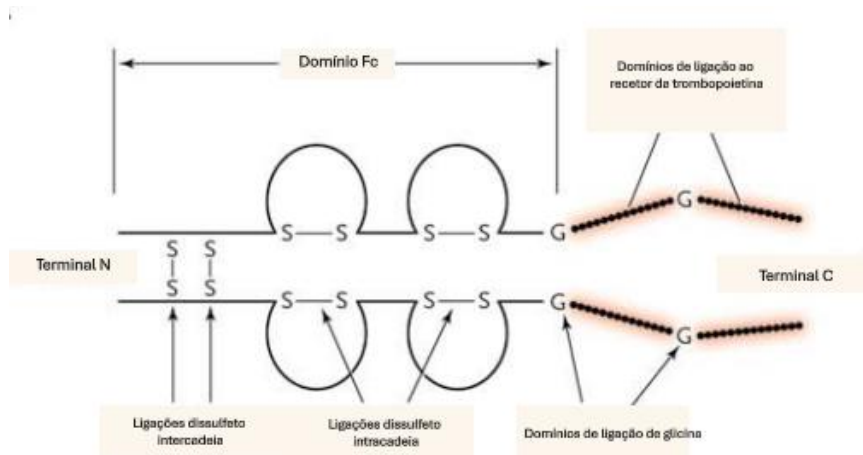


Figura 4.3.1 - Estrutura química do Romiplostim. É composta pelo domínio Fc de um imunoglobulina IgG1 humana, ao qual se encontram ligadas cadeias peptídicas específicas através do terminal C. Adaptado de (225).

É altamente eficaz no aumento do número de plaquetas em pacientes com PTI crónica, contribuindo para a redução do risco hemorrágico e melhorando significativamente a qualidade de vida destes pacientes ^(224, 226).

O romiplostim é uma proteína de fusão composta por um péptido-Fc, que atua como um agonista R-TPO. A sua principal função é ativar as vias de sinalização intracelular que promovem a proliferação e a diferenciação dos megacariócitos, resultando num aumento da produção de plaquetas ^(225, 227, 228).

A estrutura do romiplostim é composta pelo domínio Fc de uma imunoglobulina IgG1 humana, ao qual se encontram ligadas cadeias peptídicas específicas através do terminal C. Estas cadeias contêm dois domínios de reconhecimento e ligação ao R-TPO, conferindo ao fármaco a capacidade de mimetizar a ação biológica da trombopoietina endógena sem apresentar homologia com a sua sequência de aminoácidos. Tal distinção molecular minimiza significativamente o risco de indução de anticorpos neutralizantes dirigidos contra a trombopoietina endógena, uma limitação inerente a abordagens terapêuticas baseadas na administração exógena de trombopoietina recombinante ^(216, 229, 230).

Ao ligar-se ao R-TPO presente nos megacariócitos e nas células progenitoras hematopoiéticas da medula óssea, o romiplostim induz a ativação da via de sinalização Janus quinase/ Transdutor de sinal e ativador de transcrição (JAK/STAT). Este processo promove a expansão e maturação dos megacariócitos, que, por sua vez, libertam um maior número de plaquetas na circulação sanguínea ^(157, 213, 231).

Além disso, a presença do domínio Fc da imunoglobulina prolonga o tempo de semivida da molécula no organismo, evitando a sua rápida degradação e permitindo um regime de

administração subcutânea semanal, facilitando a gestão clínica da patologia e reduzindo a frequência de administrações ^(232, 233).

A dose inicial recomendada de romiplostim é de 1 mcg/kg, administrada uma vez por semana, por via subcutânea. A dose semanal deve ser ajustada em detrimento do peso, com base na contagem de plaquetas, até atingir uma contagem igual ou superior a 50000/ μ L durante pelo menos 4 semanas sem ajuste da dose. A contagem plaquetária deve ser monitorizada semanalmente até se atingir um número estável de plaquetas. Após estabilização, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada mensalmente, realizando-se os ajustes de dose necessários para manter o número de plaquetas dentro do intervalo recomendado. A dose semanal máxima não deve exceder 10 mcg/kg. Em doentes pediátricos, além das alterações no número de plaquetas, os ajustes de dose devem também considerar as alterações no peso corporal, sendo recomendada a reavaliação do peso a cada 12 semanas ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.

Este fármaco pode provocar diversos efeitos adversos, os efeitos muito frequentes e frequentes estão descritos no Quadro 4.3.1.

Quadro 4.3.1- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes do Romiplostim. Adaptado de (237).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Infeções e infestações</u>	
Infeções das vias respiratórias superiores e rinite	Gastroenterite, faringite, conjuntivite, infeções do ouvido, sinusite e bronquite
<u>Patologias do sangue e do sistema linfático</u>	
	Afeções da medula óssea e anemia
<u>Patologias do sistema imunitário</u>	
Hipersensibilidade	Angioedema
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>	
	Insónia
<u>Patologias do sistema nervoso</u>	
Cefaleias	Tonturas, enxaqueca e parestesia
<u>Patologias cardíacas</u>	
	Palpitações
<u>Vasculopatias</u>	
	Afrontamentos
<u>Patologias respiratórias, torácicas e do mediastino</u>	
Dor orofaríngea	Embolia pulmonar
<u>Distúrbios gastrointestinais</u>	
Dor abdominal superior	Náuseas, diarreia, dor abdominal, obstipação e dispepsia
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	
	Prurido, equimose e erupções cutâneas
<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>	
	Artralgias, mialgias, espasmos musculares, dor nas extremidades, dorsalgia e dor óssea
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>	
	Fadiga, edema periférico, estado gripal, dor, astenia, pirexia, arrepios e reação no local de injeção

4.3.2. Eltrombopag

O eltrombopag (Figura 4.3.2) é um agonista R-TPO, utilizado no tratamento da PTI em pacientes adultos e em crianças com mais de um ano de idade que sejam refratários à terapêutica com corticosteroides e imunoglobulinas. É também indicado no tratamento da trombocitopenia em pacientes adultos com infecção pelo vírus da hepatite C e em pacientes adultos com anemia aplástica grave adquirida refratária à terapêutica imunossupressora, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas ^(216, 238).

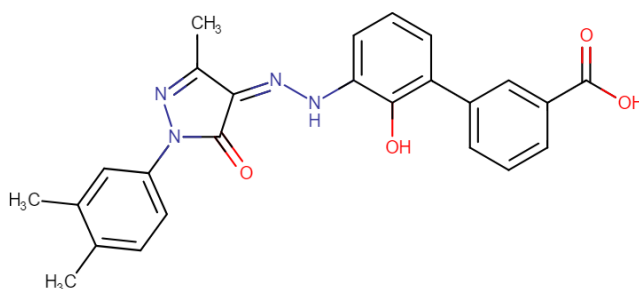


Figura 4.3.2- Estrutura química do Eltrombopag. Adaptado de (239).

O eltrombopag trata-se de uma molécula não peptídica que atua como agonista R-TPO. A sua principal função é ativar as vias de sinalização intracelular que promovem a proliferação e diferenciação dos megacariócitos, resultando num aumento da produção plaquetária ^(238, 240, 241).

Trata-se de uma molécula orgânica de baixo peso molecular que se liga ao domínio transmembranar do R-TPO, num local distinto da trombopoietina endógena. Esta ligação não competitiva promove a ativação conformacional do recetor, desencadeando a cascata de sinalização intracelular responsável pela trombopoiese. Este mecanismo de ligação específico minimiza a indução de anticorpos neutralizantes contra a trombopoietina endógena, o que representa uma vantagem relativamente às abordagens terapêuticas baseadas na administração exógena de trombopoietina recombinante ^(181, 242-244).

A dose inicial recomendada em adultos é de 50 mg diárias. Em pacientes pediátricos com idades entre 1 e 5 anos, a dose inicial recomendada é de 25 mg diárias. A dose deve ser ajustada em função da resposta individual, com base na contagem plaquetária, até atingir um valor igual ou superior a 50000/ μ L, reduzindo assim o risco de hemorragias. A contagem plaquetária deve ser monitorizada semanalmente até à estabilização. Caso não se observe resposta adequada, a

dose diária máxima recomendada é de 75 mg diárias, e se após quatro semanas de tratamento na dose máxima recomendada não houver resposta terapêutica, deve considerar-se a interrupção do tratamento ⁽²⁴⁵⁻²⁴⁷⁾.

Este fármaco pode provocar diversos efeitos adversos, os efeitos muito frequentes e frequentes estão descritos no Quadro 4.3.2.

Quadro 4.3.2- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes do Eltrombopag. Adaptado de (248).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Infeções e infestações</u>	
Nasofaringite e infeções do trato respiratório superior (mais comuns na população pediátrica)	Faringite, gripe, herpes oral, pneumonia, sinusite, amigdalite, infeções do trato respiratório e gengivite
<u>Patologias do sangue e do sistema linfático</u>	
	Anemia, eosinofilia, leucocitose, trombocitopenia, redução da hemoglobina e redução do número de leucócitos
<u>Patologias do metabolismo e da nutrição</u>	
	Hipocaliemia, redução do apetite e aumento do ácido úrico no sangue
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>	
	Perturbação do sono e depressão
<u>Patologias do sistema nervoso</u>	
	Parestesias, hipoestesia, sonolência e enxaquecas
<u>Afeções oculares</u>	
	Olho seco, visão turva, dor ocular e acuidade visual diminuída
<u>Afeções do ouvido e do labirinto</u>	
	Dor de ouvidos e vertigens
<u>Vasculopatias</u>	
	Trombose venosa profunda, hematomas e rubor quente
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>	
Tosse	Dor orofaríngea e rinorreia
<u>Doenças gastrointestinais</u>	
Náuseas e diarreia	Úlceras na boca, dor de dentes, vômitos, dor abdominal, hemorragia bucal e flatulência
<u>Afeções hepatobiliares</u>	

Alanina aminotransferase aumentada	Aspartato aminotransferase aumentada, Hiperbilirrubinemia e função hepática anormal
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	
	Erupções cutâneas, alopecia, hiperidrose, prurido generalizado e petéquias
<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>	
Dorsalgia	Mialgias, espasmo muscular, dor musculoesquelética e dor óssea
<u>Patologias renais e urinárias</u>	
	Proteinúria, creatinemia aumentada e microangiopatia trombótica com insuficiência renal
<u>Doenças dos órgãos genitais e da mama</u>	
	Menorragia
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>	
	Pirexia, dor no peito e astenia
<u>Exames complementares de diagnóstico</u>	
	Fosfatase alcalina no sangue aumentada

4.3.3. Avatrombopag

O avatrombopag (Figura 4.3.3) é um agonista R-TPO, utilizado no tratamento da PTI, em pacientes adultos que sejam refratários à terapêutica com corticosteroides e imunoglobulinas e no tratamento da trombocitopenia grave em doentes adultos com doença hepática crónica, que se encontrem na iminência de serem submetidos a um procedimento invasivo ^(213, 249, 250).

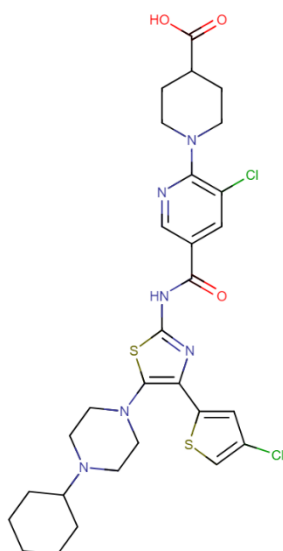


Figura 4.3.3 - Estrutura química do Avatrombopag. Adaptado de (251).

O avatrombopag promove a proliferação e diferenciação dos megacariócitos, resultando num aumento da produção de plaquetas. Trata-se de uma molécula que se liga diretamente ao domínio transmembranar do R-TPO, ativando as vias de sinalização intracelular responsáveis pela maturação dos megacariócitos e pela produção plaquetária. Ativa a via JAK/STAT, promovendo a expansão e maturação dos megacariócitos na medula óssea, resultando num aumento sustentado da produção de plaquetas ^(216, 252, 253).

Uma vantagem deste fármaco, em relação a outros agonistas R-TPO, é a sua administração por via oral, que elimina a necessidade de administrações subcutâneas frequentes, proporcionando maior comodidade ao paciente. Além disso, devido à ausência de homologia estrutural com a trombopoietina endógena, o fármaco apresenta um risco substancialmente reduzido de indução de anticorpos neutralizantes dirigidos contra esta glicoproteína, preservando, assim, a sua funcionalidade fisiológica ⁽²⁵⁴⁻²⁵⁶⁾.

Para pacientes com PTI crónica, a dose inicial recomendada é de 20 mg por dia, com ajustes semanais baseados na contagem de plaquetas até atingir um nível adequado. A monitorização da contagem plaquetária deve ser feita duas vezes por semana, durante o início do tratamento e após ajustes de dose, após se atingir um número estável de plaquetas, devem efetuar-se contagens mensais de modo a otimizar a dose e minimizar o risco de trombocitose ⁽²⁵⁷⁻²⁵⁹⁾.

Existe um risco acrescido de eventos tromboembólicos aquando da utilização de avatrombopag, particularmente em pacientes com fatores de risco cardiovasculares

preexistentes. Assim, a sua utilização requer precauções acrescidas em pacientes com insuficiência hepática grave ou antecedentes de eventos trombóticos ⁽²⁶⁰⁻²⁶²⁾.

Este fármaco pode provocar diversos efeitos adversos, os efeitos muito frequentes e frequentes estão descritos no Quadro 4.3.3.

Quadro 4.3.3- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes do Avatrombopag. Adaptado de (263).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Patologias do sangue e do sistema linfático</u>	
	Trombocitopenia, anemia e esplenomegalia
<u>Patologias do metabolismo e da nutrição</u>	
	Hiperlipidemia e redução do apetite
<u>Patologias do sistema nervoso</u>	
Cefaleias	Tonturas, desconforto na cabeça, enxaqueca e parestesia
<u>Vasculopatias</u>	
	Hipertensão
<u>Patologias respiratórias, torácicas e do mediastino</u>	
	Epistaxe e dispneia
<u>Patologias gastrointestinais</u>	
	Náuseas, diarreia, vômitos, dor na parte superior do abdómen e flatulência
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	
	Erupções cutâneas, acne, petéquias e prurido
<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>	
	Artralgia, dor lombar, dor nas extremidades, mialgias e dor musculoesquelética
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>	
Fadiga	Astenia
<u>Exames complementares de diagnóstico</u>	
	Aumento da glicemia, aumento do número de plaquetas, diminuição da glicemia, aumento dos triglicéridos no sangue, aumento da lactato desidrogenase no sangue, diminuição do número de plaquetas, aumento da alanina aminotransferase, aumento da gastrina no sangue

4.4. Rituximab

O Rituximab (Figura 4.4.1) é indicado no tratamento do linfoma não-Hodgkin, da LLC, da artrite reumatoide, da granulomatose com poliangite e poliangite microscópica ativas e graves e do pênfigo vulgar (*Pemphigus vulgaris*)^(264, 265).

É um anticorpo monoclonal anti-CD20, utilizado como terapêutica de 2ª linha na PTI crônica, em pacientes adultos com PTI refratários à terapêutica com corticosteroides e com imunoglobulina IV ou com PTI persistente após suspensão da terapêutica inicial. Este é considerado um uso *off-label*, dado que não possui aprovação regulamentar específica para esta indicação terapêutica, no entanto, devido ao seu mecanismo de ação baseado na depleção de linfócitos B, células com um papel tão significativo na fisiopatologia da PTI, a sua utilização como terapêutica de 2ª linha é sustentada e está amplamente estabelecida^(160, 194, 266, 267).

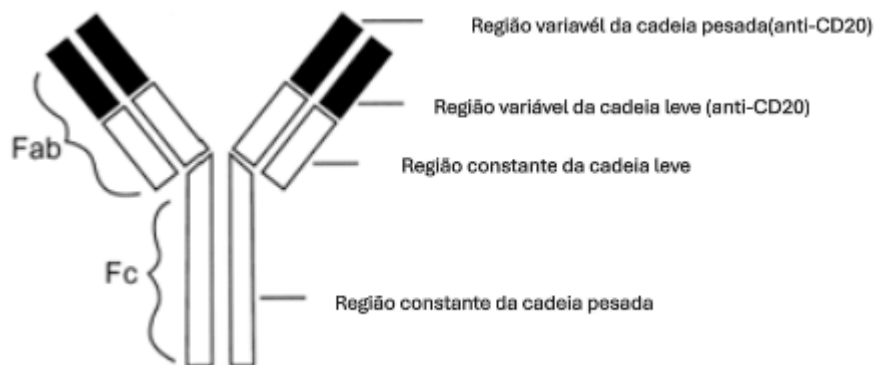


Figura 4.4.1 - Estrutura química do Rituximab. Adaptado de (268).

Este fármaco trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra a proteína transmembranar CD20, expressa na superfície dos linfócitos B. É composto por regiões variáveis de origem murina e por fragmentos constantes de origem humana, esta estrutura permite a sua ligação específica ao antígeno CD20. A quimerização reduz a imunogenicidade comparativamente com anticorpos de origem exclusivamente murina, prolongando o tempo de semivida e melhorando a eficácia terapêutica⁽²⁶⁹⁻²⁷¹⁾.

A sua ligação à proteína CD20 induz a eliminação dos linfócitos B circulantes por diversos mecanismos, como a citotoxicidade celular dependente de anticorpos, a citotoxicidade mediada pelo complemento e a indução de apoptose direta. Como resultado, há uma diminuição na produção de autoanticorpos contra as plaquetas, favorecendo a reposição do número de plaquetas em pacientes com PTI⁽²⁷²⁻²⁷⁴⁾.

Para além da sua função na redução dos autoanticorpos antiplaquetários, o rituximab desempenha um papel fundamental na imunomodulação, promovendo a expansão das células T reguladoras, um processo essencial para a restituição da tolerância imunológica. Este mecanismo contribui para a redução da destruição plaquetária mediada pelo sistema imunológico, favorecendo a recuperação do número de plaquetas e o prolongamento do efeito terapêutico ^(152, 264, 275).

Deve ser utilizado com precaução em pacientes com antecedentes de infeções crónicas, imunossupressão ou hepatite B, dado o risco de reativação viral e de complicações graves. Apesar da sua eficácia, a terapêutica com Rituximab requer monitorização contínua, incluindo avaliação serológica para o vírus da hepatite B antes do início do tratamento, bem como o acompanhamento da função imunológica, monitorização da contagem plaquetária e vigilância de potenciais efeitos adversos tardios ^(274, 276).

Este fármaco pode provocar diversos efeitos adversos, os efeitos muito frequentes e frequentes estão descritos no Quadro 4.4.1.

Quadro 4.3.1- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes do Rituximab (265, 274, 277).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>	
Febre, arrepios, astenia e cefaleias	Rubor, mal-estar, síndrome gripal e fadiga
<u>Distúrbios e patologias gastrointestinais</u>	
Náuseas	Vómitos, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, obstipação, dispepsia e anorexia
<u>Patologias respiratórias</u>	
	Dispneia
<u>Infeções e infestações</u>	
Infeções bacterianas e infeções virais	Sépsis, pneumonia, herpes zóster, infeções do trato respiratório, infeções fúngicas e bronquite aguda
<u>Patologias do sangue e do sistema linfático</u>	
Neutropenia e leucopenia	Anemia
<u>Vasculopatias</u>	
	Hipertensão, hipotensão ortostática e hipotensão
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	
Prurido e erupção cutânea	Alopecia, urticária e sudorese

4.5. Azatioprina

A azatioprina (Figura 4.5.1) é um antimetabolito imunossupressor utilizado no tratamento da PTI crónica em pacientes refratários a terapêuticas e 1ª e 2ª linha, pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com corticosteroides. É também indicado na prevenção da rejeição de transplantes, na artrite reumatoide ativa grave, na doença inflamatória intestinal, no LES, em doenças inflamatórias musculares, na hepatite crónica autoimune ativa, na poliartrite nodosa e na anemia hemolítica autoimune (278-280).

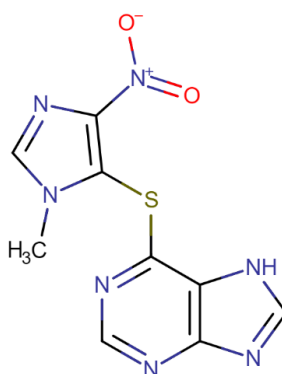


Figura 4.5.1 - Estrutura química da Azatioprina. Adaptado de (281).

A azatioprina é um pró-fármaco que, após metabolização se transforma no metabolito ativo 6-mercaptopurina, um análogo da purina, que vai inibir a síntese das purinas, essenciais para a proliferação celular, particularmente dos linfócitos T e B. A inibição da proliferação destes linfócitos reduz a produção de autoanticorpos responsáveis pela destruição plaquetária (282-284).

Assim, a principal função da azatioprina é modular a resposta imunitária, promovendo uma imunossupressão controlada. Com a diminuição da atividade dos linfócitos e a redução da produção de autoanticorpos, há uma redução da destruição plaquetária, o que permite uma recuperação gradual da contagem de plaquetas no sangue (130, 164, 285, 286).

O efeito terapêutico da azatioprina manifesta-se de forma gradual, podendo decorrer várias semanas ou meses até que se observe efeito terapêutico, o que exige monitorizações frequentes da contagem plaquetária. A associação da azatioprina com corticosteroides, numa fase inicial do tratamento, permite um equilíbrio terapêutico eficaz e minimiza os efeitos adversos das doses elevadas e do uso prolongado de corticosteroides (11, 17, 287).

A dose inicial recomendada de azatioprina é geralmente de 1 a 3 mg/kg/dia, com base na contagem plaquetária. A contagem plaquetária deve ser monitorizada regularmente,

inicialmente de forma semanal, até atingir contagens superiores a 50000/ μ L. Após estabilização, a monitorização pode ser realizada mensalmente, com redução da dose para a dose mais baixa necessária para manter a resposta terapêutica. Em crianças, o ajuste da dose deve considerar alterações no peso corporal, sendo recomendada uma reavaliação a cada 12 semanas. A interrupção do tratamento deve ser feita de forma gradual e com monitorização rigorosa ^(139, 280, 288, 289).

A azatioprina está contraindicada em pacientes com compromisso hepático grave, em situações de infeção grave, em caso de alterações graves da função hepática ou da função da medula óssea e na gravidez e amamentação ^(6, 278).

Este fármaco pode provocar diversos efeitos adversos, os efeitos muito frequentes e frequentes estão descritos no Quadro 4.5.1.

Quadro 4.4.1- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes da Azatioprina. Adaptado de (278).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
<u>Infeções e infestações</u>	
Infeções virais, fúngicas e bacterianas	
<u>Patologias do sangue e do sistema linfático</u>	
Depressão da medula óssea e leucopenia	
<u>Distúrbios gastrointestinais</u>	
	Náuseas, vômitos e anorexia

4.6. Ciclosporina

A ciclosporina (Figura 4.6.1) é um fármaco imunossupressor amplamente utilizado no tratamento de diversas patologias que requerem modulação da resposta imunológica. É utilizado no tratamento da PTI crónica em pacientes refratários a terapêuticas e 1^a e 2^a linha e na manutenção da remissão da PTI. É também indicado na prevenção da rejeição de transplantes, no tratamento da uveíte endógena, da síndrome nefrótica, da artrite reumatoide, da psoríase grave e da dermatite atópica grave ^(16, 17, 290, 291).

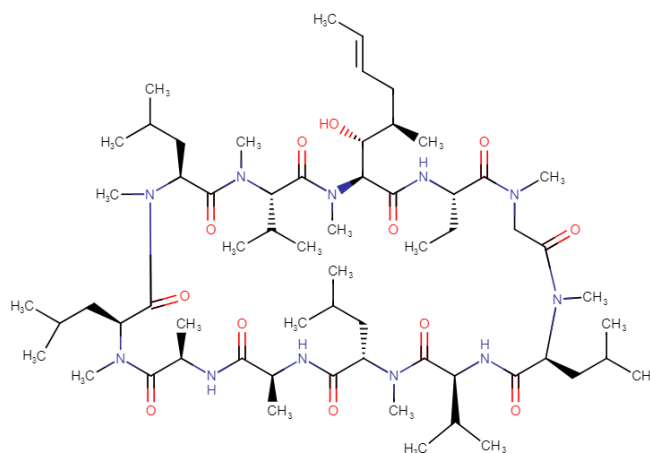


Figura 4.6.1 - Estrutura química da ciclosporina. Adaptado de (292).

A ciclosporina é um polipéptido cíclico constituído por 11 aminoácidos. A sua estrutura química permite a ligação específica a proteínas intracelulares, modulando a resposta imunológica ⁽²⁹³⁻²⁹⁵⁾.

O mecanismo de ação da ciclosporina baseia-se na inibição da atividade dos linfócitos T. Após administração, liga-se à ciclofilina, uma isomerase presente nos linfócitos T. O complexo ciclosporina-ciclofilina inibe a calcineurina, a fosfatase responsável pela ativação do fator de transcrição das células T ativadas. A inibição da calcineurina impede a transcrição de genes que codificam a interleucina-2 e outras citocinas essenciais para a proliferação e ativação dos linfócitos T. Consequentemente, verifica-se uma redução da resposta imunológica mediada por estas células, o que reduz a produção de citocinas inflamatórias e dos autoanticorpos responsáveis pela destruição plaquetária, aumentando assim o número de plaquetas ^(286, 293, 296).

O efeito terapêutico da ciclosporina manifesta-se dentro de alguns dias a várias semanas, em função da resposta individual do paciente. Ao longo do tratamento, é necessário proceder a monitorizações regulares da pressão arterial, das concentrações séricas de ciclosporina, da função renal e da contagem plaquetária, de modo a ajustar a dose e a minimizar o risco de toxicidade e de ocorrência de efeitos adversos ^(295, 297).

A dose inicial recomendada de ciclosporina pode variar entre 2,4 e 5 mg/kg/dia, quando em associação com corticosteroides a dose pode ser mais baixa. Na terapêutica de manutenção deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa e mais bem tolerada ^(194, 297, 298).

A ciclosporina está contraindicada em associação com produtos que contenham hipericão e com fármacos que sejam substratos da glicoproteína-P transportadora de efluxo ou de proteínas transportadoras de aniões orgânicos. Deve ser utilizada com precaução em pacientes em situação de infeção grave, com compromisso renal e hepático grave e hipertensos ⁽²⁹¹⁾.

Este fármaco pode provocar diversos efeitos adversos, os efeitos muito frequentes e frequentes estão descritos no Quadro 4.6.1.

Quadro 4.5.1- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes da Ciclosporina. Adaptado de (291).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Patologias do sangue e do sistema linfático</u>	
	Leucopenia
<u>Patologias do metabolismo e da nutrição</u>	
Hiperlipidemia	Hiperglicemia, anorexia, hiperuricemia, hipercaliemia e hipomagneseemia
<u>Patologias do sistema nervoso</u>	
Tremores e cefaleias	Convulsões e parestesia
<u>Vasculopatias</u>	
Hipertensão	Rubor
<u>Afeções hepatobiliares</u>	
	Alteração da função hepática
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	
Hirsutismo	Acne e hipertricose
<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>	
	Mialgias e câibras musculares
<u>Patologias renais e urinárias</u>	
Disfunção renal	
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>	
	Pirexia e fadiga

4.7. Micofenolato de mofetil

O micofenolato de mofetil (Figura 4.7.1) é um fármaco imunossupressor indicado na profilaxia da rejeição aguda de transplantes, em pacientes adultos e pediátricos ⁽²⁹⁹⁾.

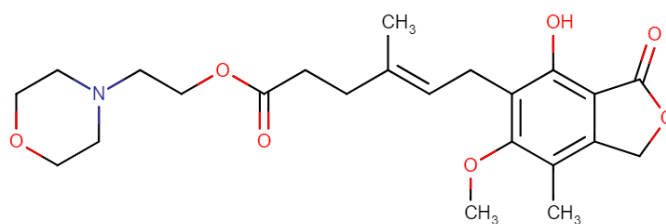


Figura 4.7.1 - Estrutura química do micofenolato de mofetil. Adaptado de (300).

É utilizado no tratamento da PTI, crônica em pacientes refratários à terapêutica de 1ª e 2ª linha. Este é considerado um uso *off-label*, dado que não possui aprovação regulamentar específica para esta indicação terapêutica, no entanto, devido ao seu mecanismo de ação baseado na depleção de linfócitos T e B, células com um papel tão significativo na fisiopatologia da PTI, a sua utilização como terapêutica de 2ª linha é sustentada e está amplamente estabelecida ⁽³⁰¹⁾.

O micofenolato de mofetil é um éster 2-morfolinoetil que atua como pró-fármaco que, após administração, é convertido no seu metabólito ativo, o ácido micofenólico. Este, por sua vez, inibe de forma seletiva, não competitiva e reversível a inosina monofosfato desidrogenase, uma enzima crucial na síntese de nucleotídeos de guanosina ^(302, 303).

O mecanismo de ação baseia-se na inibição da proliferação de linfócitos T e B, o que diminui a proliferação de autoanticorpos anti plaquetários. Ao inibir a inosina monofosfato desidrogenase, o ácido micofenólico impede a síntese de purinas necessárias para a proliferação dessas células. Além disso, o ácido fenólico reduz a formação de anticorpos e a glicosilação de moléculas de adesão, diminuindo o recrutamento de linfócitos e monócitos para os locais de inflamação ^(304, 305).

O efeito terapêutico do micofenolato de mofetil manifesta-se dentro de alguns dias após o início do tratamento, em função da resposta individual. Durante o tratamento, é essencial monitorizar regularmente a função renal, os níveis séricos de fármaco e a contagem de plaquetas, de modo a otimizar a dose e minimizar o risco de toxicidade e ocorrência de efeitos adversos ⁽²⁹⁹⁾.

O micofenolato de mofetil deve ser utilizado com precaução em pacientes com infecções ativas graves, dado o risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias malignas, particularmente da pele, resultante da imunossupressão. O uso deste fármaco aumenta o risco de infecções e pode provocar distúrbios gastrointestinais, alterações metabólicas, renais e hepáticas ^(306, 307).

4.8. Fostamatinib

O fostamatinib é um inibidor da tirosina quinase (Figura 4.8.1) indicado no tratamento da PTI, em pacientes adultos refratários a terapêuticas de 1ª e 2ª linha ⁽³⁰⁸⁾.

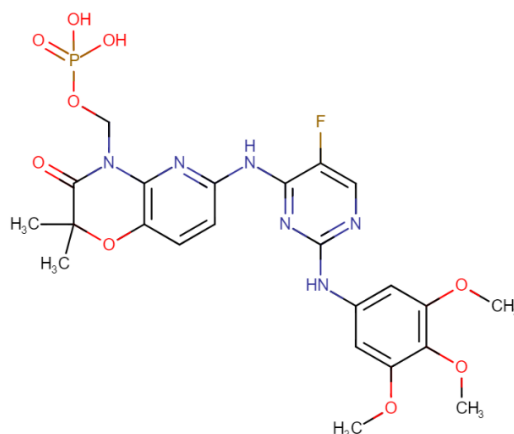


Figura 4.8.1 - Estrutura química do Fostamatinib. Adaptado de (309).

O fostamatinib é um pró-fármaco que, após administração, é metabolizado e forma o metabolito ativo R406. Este metabolito bloqueia a transdução de sinal dos recetores dos linfócitos B e dos recetores ativadores do fragmento constante, ambos essenciais para a ativação celular em respostas imunológicas, mediadas por anticorpos. Assim, ao bloquear a atividade da tirosina quinase do baço, o fostamatinib reduz a destruição plaquetária mediada pelo sistema imunológico, favorecendo o aumento do número de plaquetas ⁽³¹⁰⁻³¹²⁾.

Durante o tratamento, é essencial monitorizar regularmente a pressão arterial, as enzimas hepáticas, e a contagem plaquetária, de modo a otimizar a dose e minimizar os riscos de toxicidade e efeitos adversos ^(313, 314).

A dose deve ser ajustada individualmente com base na contagem plaquetária, utilizando a menor dose eficaz para manter uma contagem de plaquetas de pelo menos 50.000/ μ l. A dose inicial recomendada é de 100 mg duas vezes ao dia, podendo ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia, após 4 semanas, de acordo com a resposta e tolerabilidade. A dose máxima diária não deve ultrapassar os 300 mg ^(313, 315-317).

O fostamatinib deve ser utilizado com precaução em pacientes com doença hepática grave, hipertensão descontrolada e na gravidez e amamentação. O uso concomitante deste fármaco com indutores ou inibidores fortes do citocromo P3A4 pode reduzir a eficácia e a segurança do fármaco, pelo que deve ser monitorizado cuidadosamente ⁽³¹⁸⁻³²⁰⁾.

Este fármaco pode provocar diversos efeitos adversos, os efeitos muito frequentes e frequentes estão descritos no Quadro 4.8.1.

Quadro 4.8.1- Efeitos indesejáveis frequentes e muito frequentes do Fostamatinib. Adaptado de (308).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
<u>Infeções e infestações</u>	
	Infeções do trato respiratório, bronquite, infeções virais do trato respiratório superior
<u>Patologias do sangue e do sistema linfático</u>	
	Neutropenia e neutropenia febril
<u>Patologias do sistema nervoso</u>	
Hipertensão	
<u>Distúrbios gastrointestinais</u>	
Diarreia, náuseas e movimentos intestinais frequentes	Dor abdominal
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>	
	Dor torácica e fadiga
<u>Exames complementares de diagnóstico</u>	
Aumento da alanina aminotransferase e da aspartato aminotransferase, aumento da pressão arterial e aumento das enzimas hepáticas	Neutropenia

5. Prognóstico e evolução da doença

O prognóstico da PTI é geralmente favorável, sobretudo em pacientes pediátricos, em que a patologia tende a ser autolimitada. Em aproximadamente 70% a 80% dos casos pediátricos, a PTI apresenta-se sob a forma aguda e, na maioria dos casos, resolve-se espontaneamente num período de seis a doze meses, com remissão completa, normalmente sem necessidade de tratamento prolongado. Em pacientes adultos, a doença segue frequentemente um curso crónico, exigindo monitorização contínua e, muitas vezes, intervenções terapêuticas prolongadas ^(165, 321, 322).

Em pacientes idosos, o prognóstico é, por norma, mais reservado comparativamente aos indivíduos mais jovens. A resposta terapêutica tende a ser menos eficaz, em grande parte devido à presença de comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes e outros distúrbios imunológicos ^(36, 323).

Na gravidez, o prognóstico é, em geral, favorável. Sempre que haja monitorização rigorosa e uma gestão terapêutica adequada, é possível controlar a evolução da doença durante a gravidez, garantindo sempre a segurança da mãe e do feto. Complicações, como hemorragias, podem ocorrer em casos de trombocitopenia grave, em especial no final da gestação ^(17, 182).

Todavia, o prognóstico da PTI, tanto em crianças como em adultos, está condicionado pela resposta terapêutica de cada paciente. A maioria dos indivíduos alcança uma contagem plaquetária segura com intervenções terapêuticas adequadas. A mortalidade associada à patologia é rara e quando observada, está geralmente relacionada com complicações hemorrágicas graves, como a hemorragia intracraniana e tende a ser mais significativa em pacientes idosos ou com comorbidades relevantes ^(92, 97).

6. Impacto na qualidade de vida

Os sintomas físicos da PTI, como a fadiga, equimoses e hemorragias, têm um impacto significativo no bem-estar físico e psicológico dos pacientes, refletindo-se negativamente na saúde mental, na capacidade funcional diária, no desempenho profissional e em atividades sociais e recreativas ⁽³²⁴⁻³²⁶⁾.

A fadiga é um sintoma particularmente prevalente entre os pacientes com PTI. De acordo com os dados do estudo *ITP World Impact Survey (I-WISH)*, 58% dos pacientes relataram fadiga aquando do diagnóstico, e em 50% dos pacientes o sintoma persiste ao longo da evolução da doença ⁽¹²⁷⁾.

As opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da PTI, nomeadamente os agonistas R-TPO, apresentam elevada eficácia no aumento do número de plaquetas. No entanto, apesar dos benefícios clínicos observados, a necessidade de monitorização contínua e os efeitos adversos, tais como insónias, cefaleias e náuseas, podem comprometer negativamente a qualidade de vida dos pacientes ^(216, 327).

Assim, a PTI tem um impacto multidimensional na qualidade de vida dos pacientes, comprometendo a vertente física, emocional e social e reflete-se, em geral, na diminuição da qualidade de vida ⁽³²⁸⁻³³⁰⁾.

7. Papel do farmacêutico

O farmacêutico desempenha um papel importante na gestão da PTI, sendo a sua intervenção determinante na promoção da adesão à terapêutica, na monitorização da resposta clínica e na salvaguarda da segurança da terapêutica, contribuindo para a melhoria do bem-estar e da qualidade de vida dos pacientes ⁽²¹⁾.

Além disso, a monitorização contínua dos efeitos indesejáveis constitui outra função de grande importância desempenhada pelo farmacêutico, permitindo a deteção precoce de potenciais complicações graves e contribuindo significativamente para a segurança da terapêutica ^(21, 22).

O farmacêutico é essencial na orientação do paciente, dado que pode fornecer informações essenciais acerca da patologia, dos objetivos do tratamento e da importância da adesão à terapêutica. Este acompanhamento pode ser determinante para o sucesso da terapêutica e para a capacitação do paciente na gestão pessoal da sua patologia ⁽²³⁾.

8. Conclusão

A PTI constitui uma patologia hematológica de elevada relevância clínica, cujo quadro clínico impacta substancialmente a qualidade de vida dos pacientes. A gestão da PTI exige uma abordagem terapêutica cuidadosa e individualizada, com base na gravidade e no risco hemorrágico e deve ser sujeita a monitorizações rigorosas, de modo a evitar efeitos indesejáveis e a melhorar assim a qualidade de vida do paciente.

A vertente diagnóstica apresenta desafios consideráveis, sendo tradicionalmente considerado um diagnóstico de exclusão. Requer uma abordagem sistematizada e abrangente que integra dados clínicos, laboratoriais e, em determinados casos, marcadores imunológicos e estudos histopatológicos. A análise minuciosa do esfregaço de sangue periférico, a exclusão de pseudotrombocitopenia, a ausência de esplenomegalia ou linfadenopatia, bem como a investigação de infeções e patologias autoimunes subjacentes, são etapas cruciais para o diagnóstico diferencial. A avaliação da infeção por *Helicobacter pylori*, através de métodos não invasivos, representa igualmente uma estratégia relevante, sobretudo em regiões de elevada prevalência.

Quanto à farmacoterapia, os corticosteroides representam a 1ª linha de tratamento, bem como a imunoglobulina IV em casos que exigem uma rápida elevação do número de plaquetas. Para pacientes refratários à terapêutica de 1ª linha, a 2ª linha de tratamento são os agonistas R-TPO ou o Rituximab, em casos de PTI persistente, a 3ª linha de tratamento consiste na administração de fostamatinib ou de fármacos imunossupressores como a azatioprina, ciclosporina ou micofenolato de mofetil.

A sensibilização e o aconselhamento relativamente à adesão à terapêutica, bem como a vigilância constante para detetar possíveis reações adversas, integram competências do farmacêutico na abordagem da PTI. Para além destas funções, a intervenção na monitorização da terapêutica, na deteção de potenciais interações medicamentosas e na promoção da literacia em saúde constituem um contributo essencial para a otimização dos resultados clínicos e para a qualidade de vida do paciente.

Em suma, a PTI é uma patologia complexa que exige uma abordagem multidimensional e que implica um acompanhamento a longo prazo e colaboração entre profissionais de saúde. O progresso nas opções terapêuticas, associado à constante monitorização da resposta terapêutica, proporciona aos pacientes a possibilidade de melhorar a sua qualidade de vida, minimizando os riscos associados à doença e à terapêutica. A investigação contínua é crucial

para o desenvolvimento de alternativas mais eficazes e personalizadas no tratamento da PTI, permitindo, assim, uma gestão mais adequada e ajustada às necessidades individuais de cada paciente.

9. Referências bibliográficas

1. Matzdorff A, Alesci SR, Gebhart J, Holzhauer S, Hütter-Krönke ML, Kühne T, et al. Expert Report on Immune Thrombocytopenia: Current Diagnostics and Treatment - Recommendations from an Expert Group from Austria, Germany, and Switzerland. *Oncol Res Treat.* 2023;46(Suppl 2):5-44.
2. Tungjitviboonkun S, Bumrungratanayos N. Immune thrombocytopenia (ITP): historical perspectives, pathophysiology, and treatment advances. *Discover Medicine.* 2024;1(7).
3. Blanchette M, Freedman J. The history of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfus Sci.* 1998;19(3):231-6.
4. Freedman J. ITP: an overview of the conference and future directions with an abbreviated ITP history. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25 Suppl 1:S77-84.
5. Georgi J-A, Middeke JM, Bornhäuser M, Matzdorff A, Trautmann-Grill K. Deciphering the genetic basis of immune thrombocytopenia: current evidence for genetic predisposition in adult ITP. *Blood Adv.* 2023;7(14):3710-24.
6. Sandal R, Mishra K, Jandial A, Sahu KK, Siddiqui AD. Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. 2021;14(5):553-68.
7. Allegra A, Cicero N, Mirabile G, Giorgianni CM, Gangemi S. Novel Biomarkers for Diagnosis and Monitoring of Immune Thrombocytopenia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4438.
8. Schifferli A, Cavalli F, Godeau B, Liebman HA, Recher M, Imbach P, et al. Understanding Immune Thrombocytopenia: Looking Out of the Box. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:613192.
9. Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, Heitink-Pollé KM, Kruse C, Imbach P, et al. Immune Thrombocytopenia (ITP): Current Limitations in Patient Management. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(12):667.
10. Güngör T, Bilir ÖA, Çulha VK, Güngör A, Kara A, Azık FM, et al. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(4):411-6.
11. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood.* 2017;129(21):2829-35.
12. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood.* 2014;124(22):3308-15.

13. Roşu VE, Spoială E-L, Roşu TS, Ivanov A-V, Mocanu A, Munteanu A, et al. The Use of Clinical Scores in the Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Front Pediatr.* 2022;10:870064.
14. Gotesman M, Shear M, Raheel S, Procassini M, Panosyan EH. Pediatric Immune Thrombocytopenia. *Adv Pediatr.* 2024;71(1):229-40.
15. Martínez-Carballeira D, Bernardo Á, Caro A, Soto I, Gutiérrez L. Pathophysiology, Clinical Manifestations and Diagnosis of Immune Thrombocytopenia: Contextualization from a Historical Perspective. *Hematol Rep.* 2024;16(2):204-19.
16. Bussel J, Cooper N, Boccia R, Zaja F, Newland A. Immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol.* 2021;14(11):1013-25.
17. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-817.
18. DeSouza S, Angelini D. Updated guidelines for immune thrombocytopenic purpura: Expanded management options. *Cleve Clin J Med.* 2021;88(12):664-8.
19. Delshad M, Davoodi-Moghaddam Z, Pourbagheri-Sigaroodi A, Faranoush M, Abolghasemi H, Bashash D. Translating mechanisms into therapeutic strategies for immune thrombocytopenia (ITP): Lessons from clinical trials. *Thromb Res.* 2024;235:125-47.
20. Semple JW, Rebetz J, Maouia A, Kapur R. An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2020;27(6):423-9.
21. Sah SK, R S, Ramesh M, Chand S. Impact of pharmacist care in the management of autoimmune disorders: A systematic review of randomized control trials and non-randomized studies. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(9):1532-45.
22. Maitland H, Lambert C, Ghanima W. Patient-centric care in primary immune thrombocytopenia (ITP): shared decision-making and assessment of health-related quality of life. *Hematology.* 2024;29(1):2375177.
23. Bhattacharjee B, Deka B, Ahmed N, Sonowal B, Newar A, Ahmed A, et al. The Role of Oncology Pharmacists in optimizing patient care in Chronic Immune Thrombocytopenia *European Journal of Molecular & Clinical Medicine.* 2021;8(3):279-92.
24. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, 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(11):2386-93.

25. Consolini R, Legitimo A, Caparello MC. The Centenary of Immune Thrombocytopenia - Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis. *Front Pediatr.* 2016;4:102.
26. Scully M, Cataland S, Coppo P, Rubia Jdl, Friedman KD, Hovinga JK, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-22.
27. Ishida Y. History of Immune Thrombocytopenia. In: Ishida Y, Tomiyama Y, editors. *Autoimmune Thrombocytopenia.* Springer link: Springer; 2017.
28. Anoop P. Immune thrombocytopenic purpura: historical perspective, current status, recent advances and future directions. *Indian Pediatr.* 2012;49(10):811-8.
29. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol.* 2011;153(4):437-50.
30. Ishida Y. *Autoimmune Thrombocytopenia.* In: Tomiyama Y, editor. *Autoimmune Thrombocytopenia.* Cham: Springer; 2017.
31. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:377-84.
32. Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med.* 2014;43(4 Pt 2):49-59.
33. González-López TJ, Newland A, Provan D. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Adult Primary Immune Thrombocytopenia: Our Personal View. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(4):815.
34. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med.* 2017;6(2):16.
35. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front Immunol.* 2018;9:880.
36. 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.
37. Marini I, Uzun G, Jamal K, Bakchoul T. Treatment of drug-induced immune thrombocytopenias. *Haematologica.* 2022;107(6):1264–77.
38. Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immune-mediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):577-83.
39. Kistanguri G, McCrae KR. Immune Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(3):495–520.

40. Su K, Cheng H, Jia Z, Yuan Y, Yang H, Gao Q, et al. Predictors of refractory risk in systemic lupus erythematosus-related thrombocytopenia: a dual-centre retrospective study. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000677.
41. Roussotte M, Gerfaud-Valentin M, Hot A, Audia S, Bonnotte B, Thibault T, et al. Immune thrombocytopenia with clinical significance in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study of 90 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(9):3627-39.
42. Chen Z, Zhong H, Dong G. Thrombocytopenia as a Prognostic Marker for Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2019;357(6):461-7.
43. Pires TC, Caparrós-Ruiz R, Gaspar P, Isenberg DA. Prevalence and outcome of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: single-centre cohort analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):601-5.
44. Ahn SM, Choi E-J, Oh JS, Kim Y-G, Lee C-K, Yoo B, et al. Prognostic factors for the development of systemic lupus erythematosus in patients with immune thrombocytopenia. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):213.
45. Pamuk ON. Thrombocytopenia in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2023;10(4):159-62.
46. Chock YP, Moulinet T, Dufrost V, Erkan D, Wahl D, Zuily S. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(11):102395.
47. Zhu F-X, Huang J-Y, Ye Z, Wen Q-Q, Wei JC-C. Risk of systemic lupus erythematosus in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):793-9.
48. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023;380:e069717.
49. Riva N, Gatt A. Update on the Diagnosis and Anticoagulant Treatment of the Antiphospholipid Syndrome. *EMJ Rheumatol*. 2019;6(1):101-11.
50. Tomasello R, Giordano G, Romano F, Vaccarino F, Siragusa S, Lucchesi A, et al. Immune Thrombocytopenia in Antiphospholipid Syndrome: Is It Primary or Secondary? *Biomedicines*. 2021;9(9):1170.
51. Xie W, Ji L, Zhang Z. Sirolimus Monotherapy for Thrombocytopenia in Primary Antiphospholipid Syndrome: A Pilot Study From a Tertiary Referral Center. *Front Immunol*. 2022;13:857424.

52. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol.* 2021;96(12):1679-705.
53. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, Awan F, Bilgrami SF, Bociek G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(6):622-34.
54. Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on Molecular Aspects. *Front Oncol.* 2020;9:1435.
55. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica.* 2011;96(5):752-61.
56. Vitale C, Montalbano MC, Salvetti C, Boccellato E, Griggio V, Boccadoro M, et al. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs. *Cancers (Basel).* 2020;12(2):282.
57. Vitale C, Salvetti C, Griggio V, Porrizzo M, Schiattone L, Zamprognia G, et al. Preexisting and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with CLL treated with targeted drugs. *Blood.* 2021;137(25):3507-17.
58. Tan Y, Che L, Bi H, Fan S, Zhou Z, Min H. Clinical features and treatment effect of HIV-associated immune thrombocytopenia-single center Ten-Years data summary. *Platelets.* 2023;34(1):2200836.
59. Getawa S, Aynalem M, Bayleyegn B, Adane T. The global prevalence of thrombocytopenia among HIV-infected adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;105:495-504.
60. Nascimento FG, Tanaka PY. Thrombocytopenia in HIV-Infected Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2012;28(2):109-11.
61. Franchini M, Veneri D, Lippi G. Thrombocytopenia and infections. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(1):99-106.
62. Opie J, Verburgh E, Bailly J, Mayne E, Louw V. Hematological Complications of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: An Update From an HIV-Endemic Setting. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(4):ofae162.
63. Raadsen M, Toit JD, Langerak T, Bussel Bv, Gorp Ev, Goeijenbier M. Thrombocytopenia in Virus Infections. *J Clin Med.* 2021;10(4):877.
64. Franchini M, Liunbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol.* 2021;107(2):173-80.

65. Zidan A, Noureldin A, Kumar SA, Elsebaie A, Othman M. COVID-19 Vaccine-Associated Immune Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT): Diagnostic Discrepancies and Global Implications. *Semin Thromb Hemost.* 2023;49(1):9-14.
66. Alonso-Beato R, Morales-Ortega A, Fernández FJDIH, Morón AIP, Ríos-Fernández R, Rubio JLC, et al. Immune thrombocytopenia and COVID-19: Case report and review of literature. *Lupus.* 2021;30(9):1515-21.
67. Pascolini S, Granito A, Muratori L, Lenzi M, Muratori P. Coronavirus disease associated immune thrombocytopenia: Causation or correlation? *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(3):531-3.
68. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(11):2048-58.
69. Revuz S, Vernier N, Saadi L, Campagne J, Poussing S, Maurier F. Immune Thrombocytopenic Purpura in Patients with COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(7):001751.
70. Paulsen F-O, Schaefer C, Langer F, Frenzel C, Wenzel U, Hengel FE, et al. Immune thrombocytopenic purpura after vaccination with COVID-19 vaccine (ChAdOx1 nCov-19). *Blood.* 2021;138(11):996-9.
71. Chong K-M, Yang C-Y, Lin C-C, Lien W-C. Severe immune thrombocytopenia following COVID-19 vaccination (Moderna) and immune checkpoint inhibitor. *Am J Emerg Med.* 2022;56(395.e1-395.e3).
72. Sivaramakrishnan P, Mishra M. Vaccination-associated immune thrombocytopenia possibly due to ChAdOx1 nCoV-19 (Covishield) coronavirus vaccine. *BMJ Case Rep.* 2022;15(3):e249237.
73. Koch M, Fuld S, Middeke JM, Fantana J, Bonin Sv, Beyer-Westendorf J. Secondary Immune Thrombocytopenia (ITP) Associated with ChAdOx1 Covid-19 Vaccination - A Case Report. *TH Open.* 2021;5(3):e315-e8.
74. Tel BMA, Kahveci G, Duman TT, Kurtkulagi Ö, Bilgin S, Senturk H, et al. A Relapsing Immune Thrombocytopenia Case in a Patient Following COVID-19 Vaccination. *J Health Allied Sci.* 2022;12:96-7.
75. Shah SRA, Dolkar S, Mathew J, Vishnu P. COVID-19 vaccination associated severe immune thrombocytopenia. *Exp Hematol Oncol.* 2021;10(1):42.
76. Vayne C, Guéry E-A, Rollin J, Baglo T, Petermann R, Gruel Y. Pathophysiology and Diagnosis of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *J Clin Med.* 2020;9(7):2212.

77. Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):576-83.
78. Kam T, Alexander M. Drug-induced immune thrombocytopenia. *J Pharm Pract*. 2014;27(5):430-9.
79. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):911-8.
80. Curtis BR. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. *Immunohematology*. 2014;30(2):55-65.
81. Danese E, Montagnana M, Favaloro EJ, Lippi G. Drug-Induced Thrombocytopenia: Mechanisms and Laboratory Diagnostics. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(3):264-74.
82. Laegreid IJ, Olsen MI, Harr JI, Grønli RH, Mørtberg TV, Ernstsens SL, et al. Acute drug-induced immune thrombocytopenia - A work of art. *Transfusion*. 2022;62(5):1142-7.
83. Linkins L-A. Heparin induced thrombocytopenia. *BMJ*. 2015;350:g7566.
84. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med*. 2020;25(2):160-73.
85. Prince M, Wenham T. Heparin-induced thrombocytopenia. *Postgrad Med J*. 2018;94(1114):453-7.
86. Ng JY, D'Souza M, Hutani F, Choi P. Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Contemporary Review. *J Clin Med*. 2024;13(16):4686.
87. Arepally GM, Cines DB. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Transl Res*. 2020;225:131-40.
88. Gruel Y, Maistre ED, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Rouillet S, et al. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(2):291-310.
89. Zhou P, Yin J-X, Tao H-L, Zhang H-W. Pathogenesis and management of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;504:73-80.
90. Hvas A-M, Favaloro EJ, Hellfritsch M. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(4):335-46.
91. Larsen EL, Nilius H, Studt J-D, Tsakiris DA, Greinacher A, Mendez A, et al. Accuracy of Diagnosing Heparin-Induced Thrombocytopenia. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3):e243786.
92. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2019;39(3):238-49.

93. Schifferli A, Moulis G, Godeau B, Leblanc T, Aladjidi N, Michel M, et al. Adolescents and young adults with newly diagnosed primary immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2023;108(10):2783-93.
94. Grace RF, Lambert MP. An update on pediatric ITP: differentiating primary ITP, IPD, and PID. *Blood*. 2022;140(6):542-55.
95. Nørgaard M, Jensen AØ, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011;117(13):3514-20.
96. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(3):347-69.
97. Prevel R, Roubaud-Baudron C, Gourlain S, Jamme M, Peres K, Benhamou Y, et al. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura in older patients: prognosis and long-term survival. *Blood*. 2019;134(24):2209-17.
98. Crickx E, Mahévas M, Michel M, Godeau B. Older Adults and Immune Thrombocytopenia: Considerations for the Clinician. *Clin Interv Aging*. 2023;18:115-30.
99. Zhang P, Cai Y, Ge F, Zhu Z, Sun K. The Incidence and Characteristics of Thrombosis in Patients with Immune thrombocytopenia: A Retrospective Cohort Study. *Int J Gen Med*. 2024;17:2021-7.
100. Sandvad M, Pedersen EA, Frederiksen H, Mannering N. Risk of infection in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP): a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(10):961-74.
101. Mititelu A, Onisâi M-C, Roșca A, Vlădăreanu AM. Current Understanding of Immune Thrombocytopenia: A Review of Pathogenesis and Treatment Options. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2163.
102. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019;381(10):945-55.
103. Kiefel V. Platelet antibodies in immune thrombocytopenia and related conditions. *J Lab Med*. 2020;44(5):273–84.
104. Tărniceriu CC, Hurjui LL, Florea ID, Hurjui I, Gradinaru I, Tanase DM, et al. Immune Thrombocytopenic Purpura as a Hemorrhagic Versus Thrombotic Disease: An Updated Insight into Pathophysiological Mechanisms. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):211.
105. Reeves HM, Maitta RW. Immature Platelet Dynamics in Immune-Mediated Thrombocytopenic States. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:597734.

106. Sun S, Urbanus RT, Cate HT, Groot PGd, Laat Bd, Heemskerk JWM, et al. Platelet Activation Mechanisms and Consequences of Immune Thrombocytopenia. *Cells*. 2021;10(12):3386.
107. Althaus K, Faul C, Bakchoul T. New Developments in the Pathophysiology and Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2021;41(4):275-82.
108. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. *J Clin Med*. 2021;10(4):789.
109. Ji L, Zhan Y, Cheng Y. New findings and new methods on macrophages in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2024;204(6):2157-8.
110. Weitz IC, Liebman HA. Complement in immune thrombocytopenia (ITP): The role of complement in refractory ITP. *Br J Haematol*. 2023;203(1):96-100.
111. Shindo R, Abe R, Oku K, Tanaka T, Matsueda Y, Wada T, et al. Involvement of the complement system in immune thrombocytopenia: review of the literature. *Immunol Med*. 2023;46(4):182-90.
112. Castelli R, Delilliers GL, Gidaro A, Cicardi M, Bergamaschini L. Complement activation in patients with immune thrombocytopenic purpura according to phases of disease course. *Clin Exp Immunol*. 2020;201(3):258-65.
113. Zheng SS, Perdomo JS. Desialylation and Apoptosis in Immune Thrombocytopenia: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(11):11942-56.
114. Chen Y, Hu J, Chen Y. Platelet desialylation and TFH cells—the novel pathway of immune thrombocytopenia. *Exp Hematol Oncol*. 2021;10:21.
115. Lee-Sundlov MM, Rivadeneyra L, Falet H, Hoffmeister KM. Sialic acid and platelet count regulation: Implications in immune thrombocytopenia. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(3):e12691.
116. Li J, Sullivan JA, Ni H. Pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(5):373-81.
117. Lv Y, Shi H, Liu H, Zhou L. Current therapeutic strategies and perspectives in refractory ITP: What have we learned recently? *Front Immunol*. 2022;13:953716.
118. Audia S, Mahévas M, Nivet M, Ouandji S, Ciudad M, Bonnotte B. Immune Thrombocytopenia: Recent Advances in Pathogenesis and Treatments. *Hemasphere*. 2021;5(6):e574.
119. Vrbensky JR, Nazy I, Clare R, Larché M, Arnold DM. T cell-mediated autoimmunity in immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2022;108(1):18-27.

120. Parmar RA, Patel KA. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP): A Comprehensive Review. *GAIMS J Med Sci.* 2024;4(1):103-7.
121. Verma D, Singh LP, Mandloi P, Ahirwar R. In the Era of Molecular Pathology, the Role of Morphological Changes in Megakaryocytes in Bone Marrow Aspiration in Cases of Isolated Thrombocytopenia. *Cureus.* 2024;16(11):e74336.
122. LeVine DN, Brooks MB. Immune thrombocytopenia (ITP): Pathophysiology update and diagnostic dilemmas. *Vet Clin Pathol.* 2019;48 Suppl 1:17-28.
123. Petito E, Gresele P. Immune attack on megakaryocytes in immune thrombocytopenia. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8(1):102345.
124. Lev PR, Goette NP, Marta RF. Pathophysiological Mechanisms Leading to Low Platelet Count in Immune Thrombocytopenia. *J Immunological Sci.* 2020;4(2):1-7.
125. Wen R, Wang Y, Hong Y, Yang Z. Cellular immune dysregulation in the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020;31(2):113-20.
126. Zainal A, Salama A, Alweis R. Immune thrombocytopenic purpura. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019;9(1):59-61.
127. Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (iWISh): Patient and physician perceptions of diagnosis, signs and symptoms, and treatment. *Am J Hematol.* 2021;96(2):188-98.
128. Zitek T, Weber L, Pinzon D, Warren N. Assessment and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP) in the Emergency Department: Current Perspectives. *Open Access Emerg Med.* 2022;14:25-34.
129. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv.* 2017;1(25):2414-20.
130. Al-Samkari H, Kuter DJ. Immune Thrombocytopenia in Adults: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(3):275-88.
131. Song F, Al-Samkari H. Management of Adult Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP): A Review on Current Guidance and Experience from Clinical Practice. *J Blood Med.* 2021;12:653-64.
132. Perera M, Garrido T. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. *Hematology.* 2017;22(1):41-53.
133. Wu S-R, Kuo H-C, Huang W-C, Huang Y-F, Chiou Y-H, Chang Y-H, et al. Incidence, clinical characteristics, and associated diseases in patients with immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in Taiwan. *Thromb Res.* 2018;164:90-5.

134. González-López TJ. Editorial: Immune thrombocytopenia (ITP)-diagnosis and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1385113.
135. Gabe C, Mahamad S, John MS, Duncan J, Kelton JG, Arnold DM. Adjudicating the Diagnosis of Immune Thrombocytopenia in a Clinical Research Study. *TH Open*. 2023;7(2):e105-e9.
136. Visweshwar N, Ayala I, Jaglal M, Killeen R, Sokol L, Laber DA, et al. Primary immune thrombocytopenia: a 'diagnosis of exclusion'? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2022;33(6):289-94.
137. Kashiwagi H, Kuwana M, Murata M, Shimada N, Takafuta T, Yamanouchi J, et al. Reference guide for the diagnosis of adult primary immune thrombocytopenia, 2023 edition. *Int J Hematol*. 2024;119(1):1-13.
138. Sachs UJ. Diagnosing Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2019;39(3):250-8.
139. Cooper N. State of the art - how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2017;177(1):39-54.
140. Bussel JB, Garcia CA. Diagnosis of immune thrombocytopenia, including secondary forms, and selection of second-line treatment. *Haematologica*. 2022;107(9):2018-36.
141. Kale SR, Patil PA. Ayurveda and Allopathic Therapeutic Strategies in Immune Thrombocytopenic Purpura: An Overview. *Turk J Immunol*. 2023;11(2):42-50.
142. Almizraq RJ, Branch DR. Efficacy and mechanism of intravenous immunoglobulin treatment for immune thrombocytopenia in adults. *Ann Blood*. 2021;6:2.
143. Takeuchi H, Okamoto A. Helicobacter pylori Infection and Chronic Immune Thrombocytopenia. *J Clin Med*. 2022;11(16):4822.
144. Kuwana M. Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia: Clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014;20(3):714–23.
145. Lee A, Hong J, Chung H, Koh Y, Cho S-J, Byun JM, et al. Helicobacter pylori eradication affects platelet count recovery in immune thrombocytopenia. *Sci Rep*. 2020;10(1):9370.
146. Ikuse T, Toda M, Kashiwagi K, Maruyama K, Nagata M, Tokushima K, et al. Efficacy of Helicobacter pylori Eradication Therapy on Platelet Recovery in Pediatric Immune Thrombocytopenic Purpura-Case Series and a Systematic Review. *Microorganisms*. 2020;8(10):1457.
147. Sadia H, Abro S, Ali M, Uddin K, Agboola AA, Bano S, et al. Immune Thrombocytopenia Induced by Helicobacter pylori Infection: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2022;14(8):e27809.

148. Naser M, Nasr MM, Shehata LH. Updates of Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Immune Thrombocytopenia *Int J Prog Sci Technol*. 2024;43(1):238–49.
149. Kashiwagi H, Kuwana M, Murata M, Shimada N, Takafuta T, Yamanouchi J, et al. Proposal of New Diagnostic Criteria for Primary Immune Thrombocytopenia. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):1214.
150. Miah H, Kollias D, Pedone GL, Provan D, Chen F. Can Machine Learning Assist in Diagnosis of Primary Immune Thrombocytopenia? A Feasibility Study. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(13):1352.
151. Ghanima W, Cooper N. Could machine learning revolutionize how we treat immune thrombocytopenia? *Br J Haematol*. 2024;205(3):770-1.
152. Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine*. 2022;76:103820.
153. Samson M, Fraser W, Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. *Cureus*. 2019;11(10):e5849.
154. Kochhar M, Neunert C. Immune thrombocytopenia: A review of upfront treatment strategies. *Blood Rev*. 2021;49:100822.
155. Kim DS. Recent advances in treatments of adult immune thrombocytopenia. *Blood Res*. 2022;57(S1):112-9.
156. Sirotych E, Nazaryan H, Chowdhury SR, Guyatt G, Agarwal A, Leong R, et al. Treatment of critical bleeding events in patients with immune thrombocytopenia: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024;13(1):21.
157. Semple JW, Schifferli A, Cooper N, Saad H, Mytych DT, Chea LS, et al. Immune thrombocytopenia: Pathophysiology and impacts of Romiplostim treatment. *Blood Rev*. 2024;67:101222.
158. Mageau A, Terriou L, Ebbo M, Souchaud-Debouverie O, Orvain C, Graveleau J, et al. Splenectomy for primary immune thrombocytopenia revisited in the era of thrombopoietin receptor agonists: New insights for an old treatment. *Am J Hematol*. 2022;97(1):10-7.
159. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018;131(11):1172–82.
160. Liu X-g, Hou Y, Hou M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. *J Hematol Oncol*. 2023;16:4.
161. Godeau B. Is splenectomy a good strategy for refractory immune thrombocytopenia in adults? *Br J Haematol*. 2023;203(1):86-95.

162. Finianos A, Mujadzic H, Peluso H, Mujadzic T, Taher A, Abougergi MS. Temporal trends and outcome of splenectomy in adults with immune thrombocytopenia in the USA. *Ann Hematol.* 2021;100(4):941-52.
163. Kessler CM. New strategies for the treatment of immune thrombocytopenia. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2022;20(3):151-3.
164. Kado R, McCune WJ. Treatment of primary and secondary immune thrombocytopenia. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(3):213-22.
165. Russo G, Parodi E, Farruggia P, Notarangelo LD, Perrotta S, Casale M, et al. Recommendations for the management of acute immune thrombocytopenia in children. A Consensus Conference from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *Blood Transfus.* 2024;22(3):253-65.
166. Kühne T. Advances in chemical pharmacotherapy for the treatment of pediatric immune thrombocytopenia. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(7):667-76.
167. Grace RF, Shimano KA, Bhat R, Neunert C, Bussel JB, Klaassen RJ, et al. Second-line treatments in children with immunethrombocytopenia: Effect on platelet count and patient-centered outcomes. *Am J Hematol.* 2019;94:741–50.
168. Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood.* 2016;128(12):1547-54.
169. Gafter-Gvili A. Current approaches for the diagnosis and management of immune thrombocytopenia. *Eur J Intern Med.* 2023;108:18-24.
170. Singh G, Bansal D, Wright NAM. Immune Thrombocytopenia in Children: Consensus and Controversies. *Indian J Pediatr.* 2020;87(2):150-7.
171. Acero-Garcés DO, García-Perdomo HA. First Line Treatments for Newly Diagnosed Primary Immune Thrombocytopenia in Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(1):61-70.
172. Kim TO, Despoto JM. Pediatric immune thrombocytopenia (ITP) treatment. *Ann Blood.* 2021;6:4.
173. Vianelli N, Auteri G, Buccisano F, Carrai V, Baldacci E, Clissa C, et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. *Ann Hematol.* 2022;101(5):963-78.
174. Remiker A, Neunert C. Splenectomy for immune thrombocytopenia: the evolution and preservation of treatment. *Haematologica.* 2020;105(11):2507-9.

175. Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, Jarque I, Campos-Alvarez RM, González-López TJ, et al. A decade of changes in management of immune thrombocytopenia, with special focus on elderly patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2021;86(102505).
176. Mithoowani S, Cervi A, Shah N, Ejaz R, Sirotich E, Barty R, et al. Management of major bleeds in patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1783-90.
177. Mingot-Castellano ME, Román MTÁ, Fuertes LFF, González-López TJ, Castro JM Gd, Jarque I, et al. Management of Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Clinical Practice: A Consensus Approach of the Spanish ITP Expert Group. *Adv Hematol.* 2019;2019:4621416.
178. Park YH, Yi HG, Kim CS, Hong J, Park J, Lee JH, et al. Clinical Outcome and Predictive Factors in the Response to Splenectomy in Elderly Patients with Primary Immune Thrombocytopenia: A Multicenter Retrospective Study. *Acta Haematol.* 2016;135(3):162-71.
179. Eslick R, McLintock C. Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy. *Platelets.* 2020;31(3):300-6.
180. Baucom AM, Kuller JA, Dotters-Katz S. Immune Thrombocytopenic Purpura in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2019;74(8):490-6.
181. Atkinson K. Thrombopoietin Receptor Agonists: Eltrombopag and Romiplostim for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia Purpura. *Clin J Oncol Nurs.* 2019;23(2):212-6.
182. Beltrami-Moreira M, Sharma A, Bussel JB. Immune thrombocytopenia and pregnancy: challenges and opportunities in diagnosis and management. *Expert Rev Hematol.* 2024;17(9):595-607.
183. Pishko AM, Marshall AL. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):303-11.
184. Waghmare BV, Jajoo S. Navigating Primary Immune Thrombocytopenia During Pregnancy: Management Strategies and Considerations: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2024;16(8):e67284.
185. Dahiphale SM, Dewani D, Agrawal M, Dahiphale JM, Jyotsna G, Saloni, et al. Navigating Primary Immune Thrombocytopenia During Pregnancy With Management Strategies and Considerations: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2024;16(8):e67449.
186. Onisâi M, Vlădăreanu A-M, Spînu A, Găman M, Bumbea H. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - new era for an old disease. *Rom J Intern Med.* 2019;57(4):273-83.

187. Bhoria P, Sharma S, Varma N, Malhotra P, Varma S, Luthra-Guptasarma M. Effect of steroids on the activation status of platelets in patients with Immune thrombocytopenia (ITP). *Platelets*. 2015;26(2):119-26.
188. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs*. 2019;38(5):336-9.
189. Madkhali MA. Recent advances in the management of immune thrombocytopenic purpura (ITP): A comprehensive review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(3):e36936.
190. Cuker A, Tkacz J, Manjelienskaia J, Haenig J, Maier J, Bussel JB. Overuse of corticosteroids in patients with immune thrombocytopenia (ITP) between 2011 and 2017 in the United States. *EJHaem*. 2023;4(2):350-7.
191. Prednisone. Edmont: Drugbank Online; 2025 [Citado a 23 de fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00635>.
192. Umakanthan JM, Dhakal P, Gundabolu K, Kallam A, Almquist DR, Bhatt VR. Initial management of immune thrombocytopaenia in adults based on risk stratification. *Postgrad Med J*. 2019;95(1128):558-62.
193. Mithoowani S, Arnold DM. First-Line Therapy for Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2019;39(3):259-65.
194. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-66.
195. Mingot-Castellano ME, Hirnyk MC, Sánchez-González B, Álvarez-Román MT, Báñez-García A, Bernardo-Gutiérrez Á, et al. Recommendations for the Clinical Approach to Immune Thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). *J Clin Med*. 2023;12(20):6422.
196. Bohn J-P, Steurer M. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. *Memo*. 2018;11(3):241-6.
197. Hamed EM, Ibrahim ARN, Meabed MH, Khalaf AM, Demerdash DME, Elgendy MO, et al. Therapeutic Outcomes of High Dose-Dexamethasone versus Prednisolone + Azathioprine, Rituximab, Eltrombopag, and Romiplostim Strategies in Persistent, Chronic, Refractory, and Relapsed Immune Thrombocytopenia Patients. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(9):1215.
198. Dexamethasone. Edmont: Drugbank Online; 2025 [Citado a 17 março de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01234>.
199. Wei Y, Ji X-b, Wang Y-w, Wang J-x, Yang E-q, Wang Z-c, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016;127(3):296-302.

200. Madamsetty VS, Mohammadinejad R, Uzielienė I, Nabavi N, Dehshahri A, García-Couce J, et al. Dexamethasone: Insights into Pharmacological Aspects, Therapeutic Mechanisms, and Delivery Systems. *ACS Biomater Sci Eng.* 2022;8(5):1763-90.
201. Giles AJ, Hutchinson M-KND, Sonnemann HM, Jung J, Fecci PE, Ratnam NM, et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):51.
202. Arai Y, Jo T, Matsui H, Kondo T, Takaori-Kondo A. Comparison of up-front treatments for newly diagnosed immune thrombocytopenia -a systematic review and network meta-analysis. *Haematologica.* 2018;103(1):163-71.
203. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016;3(10):e489-e96.
204. Schmidt DE, Heitink-Pollé KMJ, Bruin MCA, Haas Md. Intravenous immunoglobulins (IVIg) in childhood immune thrombocytopenia: towards personalized medicine—a narrative review. *Ann Blood.* 2021;6:3.
205. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Katel A, Chakradhar R, Dhital R, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin use in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020;31(5):287-92.
206. Jin F, Balthasar JP. Mechanisms of intravenous immunoglobulin action in immune thrombocytopenic purpura. *Hum Immunol.* 2005;66(4):403-10.
207. Bayry J, Ahmed EA, Toscano-Rivero D, Vonniessen N, Genest G, Cohen CG, et al. Intravenous Immunoglobulin: Mechanism of Action in Autoimmune and Inflammatory Conditions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(6):1688-97.
208. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1299.
209. Watad A, Amital H, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: a biological corticosteroid-sparing agent in some autoimmune conditions. *Lupus.* 2017;26(10):1015-22.
210. Ren X, Zhang M, Zhang X, Zhao P, Zhai W. Can low-dose intravenous immunoglobulin be an alternative to high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):199.
211. Bastida JM, Gonzalez-Porrás JR, Rivera J, Lozano ML. Role of Thrombopoietin Receptor Agonists in Inherited Thrombocytopenia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4330.

212. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Xie J, Li Y, Zheng W. Thrombopoietin-receptor agonists for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(15):1543-51.
213. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019;104(6):1112-23.
214. Gebetsberger J, Streif W, Dame C. Update on the Use of Thrombopoietin-Receptor Agonists in Pediatrics. *Hamostaseologie*. 2024;44(4):316-25.
215. Rodeghiero F, Carli G. Beyond immune thrombocytopenia: the evolving role of thrombopoietin receptor agonists. *Ann Hematol*. 2017;96(9):1421-34.
216. Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RAs): Drug Class Considerations for Pharmacists. *Drugs*. 2021;81(11):1285-305.
217. Bussel J, Kulasekararaj A, Cooper N, Verma A, Steidl U, Semple JW, et al. Mechanisms and therapeutic prospects of thrombopoietin receptor agonists. *Semin Hematol*. 2019;56(4):262-78.
218. Pulanić D, Bátorová A, Bodó I, Červinek L, Ionita I, Lissitchkov T, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus. *Ann Hematol*. 2023;102(4):715-27.
219. Basciano PA, Bussel JB. Thrombopoietin-receptor agonists. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(5):392-8.
220. Dijk WEMv, Brandwijk ON, Heitink-Polle KMJ, Schutgens REG, Galen KPMv, Urbanus RT. Hemostatic changes by thrombopoietin-receptor agonists in immune thrombocytopenia patients. *Blood Rev*. 2021;47:100774.
221. Li T, Liu Q, Pu T, Liu J, Zhang A. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children and adults with persistent and chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(6):763-74.
222. Birocchi S, Podda GM, Manzoni M, Casazza G, Cattaneo M. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets*. 2021;32(2):216-26.
223. Tjepkema M, Amini S, Schipperus M. Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;171:103581.
224. Lozano ML, Godeau B, Grainger J, Matzdorff A, Rodeghiero F, Hippenmeyer J, et al. Romiplostim in adults with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(12):1319-32.

225. Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2011;365(8):734-41.
226. Yassin MA, Al-Rasheed M, Al-Khaboori M, Marashi M, Osman H, Wali Y, et al. Thrombopoietin-receptor agonists for adult patients with immune thrombocytopenia: a narrative review and an approach for managing patients fasting intermittently. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1260487.
227. Keating GM. Romiplostim: a review of its use in immune thrombocytopenia. *Drugs*. 2012;72(3):415-35.
228. Hashemzaei M, Ghoshoon MB, Jamshidi M, Moradbeygi F, Hashemzahi A. A Review on Romiplostim Mechanism of Action and the Expressive Approach in *E. coli*. *Recent Pat Biotechnol*. 2024;18(2):95-109.
229. Molineux G. The development of romiplostim for patients with immune thrombocytopenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1222:55-63.
230. He X, Ran N, Wang T, Shao Z. Efficacy and quality of life of Romiplostim in adults and children with immune thrombocytopenia: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(50):e32345.
231. Chen F, McDonald V, Newland A. Experts' review: the emerging roles of romiplostim in immune thrombocytopenia (ITP). *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(11):1383-93.
232. Kuter DJ, Tarantino MD, Lawrence T. Clinical overview and practical considerations for optimizing romiplostim therapy in patients with immune thrombocytopenia. *Blood Rev*. 2021;49:100811.
233. Bussel JB, Soff G, Balduzzi A, Cooper N, Lawrence T, Semple JW. A Review of Romiplostim Mechanism of Action and Clinical Applicability. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:2243–68.
234. Neunert CE, Rose MJ. Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice. *Blood Adv*. 2019;3(12):1907-15.
235. Schifferli A, Rüfer A, Rovo A, Nimmerjahn F, Cantoni N, Holbro A, et al. Immunomodulation with romiplostim as a second-line strategy in primary immune thrombocytopenia: The iROM study. *Br J Haematol*. 2023;203(1):119-30.
236. Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. *Semin Hematol*. 2015;52(1):16-24.
237. Resumo das Características do Medicamento Nplate®/ Romiplostim, 125 mcg, 250 mcg e 500 mcg, pó para solução injetável. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2025.

238. Wong RSM, 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;130(23):2527-36.
239. Eltrombopag. Edmont: DrugBank Online; 2025 [Citado a 8 de março de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06210>.
240. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393-402.
241. Raslova H, Vainchenker W, Plo I. Eltrombopag, a potent stimulator of megakaryopoiesis. *Haematologica*. 2016;101(12):1443-5.
242. Merli P, Strocchio L, Vinti L, Palumbo G, Locatelli F. Eltrombopag for treatment of thrombocytopenia-associated disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(14):2243-56.
243. Fattizzo B, Levati G, Cassin R, Barcellini W. Eltrombopag in Immune Thrombocytopenia, Aplastic Anemia, and Myelodysplastic Syndrome: From Megakaryopoiesis to Immunomodulation. *Drugs*. 2019;79(12):1305-19.
244. Ahmed HAW, Masoud AT, Han J, Sofy AA, Ahmed AS, Abdesattart AT, et al. Eltrombopag Effectiveness and Tolerability in Chronic Immune Thrombocytopenia: A Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211005555.
245. Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2(4):454-61.
246. Cooper N, Ghanima W, Vianelli N, Valcárcel D, Yavaşoğlu İ, Melikyan A, et al. Sustained response off-treatment in eltrombopag-treated adult patients with ITP who are refractory or relapsed after first-line steroids: Primary, final, and ad-hoc analyses of the Phase II TAPER trial. *Am J Hematol*. 2024;99(1):57-67.
247. Corman SL, Mohammad RA. Eltrombopag: a novel oral thrombopoietin receptor agonist. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):1072-9.
248. Resumo das Características do Medicamento Revolade®/ Eltrombopag, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg e 50 mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2025.
249. Kuter DJ. The structure, function, and clinical use of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag. *Blood Rev*. 2022;53:100909.
250. Terrault N, Chen Y-C, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY, et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology*. 2018;155(3):705-18.

251. Avatrombopag. Edmont: DrugBank Online; 2025 [Citado a 9 de março de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11995>.
252. Markham A. Avatrombopag: A Review in Thrombocytopenia. *Drugs*. 2021;81(16):1905-13.
253. Labanca C, Vigna E, Martino EA, Bruzzese A, Mendicino F, Caridà G, et al. Avatrombopag for the Treatment of Immune Thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2025; 0: 1–14.
254. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018;183(3):479-90.
255. Shirley M. Avatrombopag: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(11):1163-8.
256. Tran TB, Downing L, Elmes JB, Arnall JR, Moore DC. Avatrombopag for the Treatment of Immune Thrombocytopenia and Periprocedural Thrombocytopenia Associated With Chronic Liver Disease. *J Pharm Pract*. 2024;37(1):184-9.
257. Długosz-Danecka M, Zdziarska J, Jurczak W. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(4):327-39.
258. Bussel JB. Avatrombopag. *Br J Haematol*. 2018;183(3):342-3.
259. Wojciechowski P, Wilson K, Nazir J, Pustułka I, Tytuła A, Smela B, et al. Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2021;38(6):3113-28.
260. Tsykunova G, Ghanima W. Avatrombopag for the Treatment of Adult Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (cITP): Focus on Patient Selection and Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:273-86.
261. Cheloff AZ, Al-Samkari H. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and thrombocytopenia of chronic liver disease. *J Blood Med*. 2019;10:313-21.
262. Li C, Li X, Huang F, Yang J, Wu A, Wang L, et al. Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2019;10:829.
263. Resumo das Características do Medicamento Doptelet[®]/ Avatrombopag, 20 mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2025.
264. Li X, Armon C, Barkhaus P, Barnes B, Benatar M, Bertorini T, et al. ALSUntangled #67: rituximab. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2023;24(5-6):544-7.

265. Resumo das Características do Medicamento, MabThera[®]/ Rituximab, 100 mg e 500 mg, concentrado para solução para perfusão. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2025.
266. Li Y, Shi Y, He Z, Chen Q, Liu Z, Yu L, et al. The efficacy and safety of low-dose rituximab in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2019;30(6):690-7.
267. Dong Y, Yue M, Hu M. The Efficacy and Safety of Different Dosages of Rituximab for Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9992086.
268. Rituximab. *American Journal of Health-System Pharmacy: Medscape*; 2001 [Citado a 17 de março de 2025]. Disponível em: https://www.medscape.com/viewarticle/406941_8?form=fpf.
269. Rougé L, Chiang N, Steffek M, Kugel C, Croll TI, Tam C, et al. Structure of CD20 in complex with the therapeutic monoclonal antibody rituximab. *Science*. 2020;367(6483):1224-30.
270. Renner C. 20 years of rituximab treatment: what have we learnt? *Future Oncol*. 2019;15(36):4119-21.
271. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther*. 2017;34(10):2232-73.
272. Leandro M, Isenberg DA. Rituximab - The first twenty years. *Lupus*. 2021;30(3):371-7.
273. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol*. 2019;10:1990.
274. Athni TS, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(6):699-712.
275. Hammond WA, Vishnu P, Rodriguez EM, Li Z, Dholaria B, Shreders AJ, et al. Sequence of Splenectomy and Rituximab for the Treatment of Steroid-Refractory Immune Thrombocytopenia: Does It Matter? *Mayo Clin Proc*. 2019;94(11):2199-208.
276. Pavanello F, Zucca E, Ghielmini M. Rituximab: 13 open questions after 20years of clinical use. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:38-46.
277. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood*. 2004;104(9):2635-42.

278. Resumo das Características do Medicamento, Azafalk®/ Azatioprina, 50 mg, 75 mg e 100 mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2025.
279. Chang H, Tang T-C, Hung Y-S, Li P-L, Kuo M-C, Wu J-H, et al. Immune thrombocytopenia: Effectiveness of frontline steroids and comparison of azathioprine, splenectomy, and rituximab as second-line treatment. *Eur J Haematol*. 2018;101(4):549-55.
280. Depré F, Aboud N, Mayer B, Salama A. Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198184.
281. Azathioprine. Edmont: DrugBank Online; 2025 [Citado a 20 de março de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00993>.
282. Su J, Xu M, Dong Z, Wang Q, Ma L, Xiao P, et al. Efficacy and safety of azathioprine plus prednisone versus prednisone alone as first-line treatment for antinuclear antibody-positive immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Hematology*. 2023;28(1):2196864.
283. Bunea M-C, Diculescu V-C, Enculescu M, Iovu H, Enache TA. Redox Mechanism of Azathioprine and Its Interaction with DNA. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6805.
284. Ducassou S, Fernandes H, Savel H, Bertrand Y, Leblanc T, Chahla WA, et al. Prospective Evaluation of the First Option, Second-Line Therapy in Childhood Chronic Immune Thrombocytopenia: Splenectomy or Immunomodulation. *J Pediatr*. 2021;231:223-30.
285. Díaz-Villamarín X, Fernández-Varón E, Romero MCR, Callejas-Rubio JL, Cabeza-Barrera J, Rodríguez-Nogales A, et al. Azathioprine dose tailoring based on pharmacogenetic information: Insights of clinical implementation. *Biomed Pharmacother*. 2023;168:115706.
286. González-López TJ, Provan D, Báez A, Bernardo-Gutiérrez A, Bernat S, Martínez-Carballeira D, et al. Primary and secondary immune thrombocytopenia (ITP): Time for a rethink. *Blood Rev*. 2023;61:101112.
287. Harrington P, Nelson-Piercy C, Williamson C, Cooper N, Kesse-Adu R, Robinson S. Refractory severe immune thrombocytopenia in a twin pregnancy. *Obstet Med*. 2018;11(1):35-8.
288. Mishra K, Pramanik S, Sandal R, Jandial A, Sahu KK, Singh K, et al. Safety and efficacy of azathioprine in immune thrombocytopenia. *Am J Blood Res*. 2021;11(3):217-26.
289. Choi PY, Merriman E, Bennett A, Enjeti AK, Tan CW, Goncalves I, et al. Consensus guidelines for the management of adult immune thrombocytopenia in Australia and New Zealand. *Med J Aust*. 2022;216(1):43-52.

290. González-López TJ, Provan D. Proposal for a New Protocol for the Management of Immune Thrombocytopenia (ITP). *Adv Ther.* 2022;39(6):2287-91.
291. Resumo das Características do Medicamento, Ciclosporina Generis®/ Ciclosporina, 25 mg, 50 mg e 100 mg, cápsulas moles. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2025.
292. Cyclosporine. Edmont: DrugBank Online 2025 [Citado a 22 de março de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00091>.
293. Alqadi R, Alqumia A, Alhomoud IS, Alhowail A, Aldubayan M, Mohammed HA, et al. Cyclosporine: Immunosuppressive effects, entwined toxicity, and clinical modulations of an organ transplant drug. *Transpl Immunol.* 2025;88:102147.
294. Patel D, Wairkar S. Recent advances in cyclosporine drug delivery: challenges and opportunities. *Drug Deliv Transl Res.* 2019;9(6):1067-81.
295. Hong Y, Shen Y, Liu Q, Dong J, Xiang J, Shen Y, et al. Eltrombopag plus cyclosporine in refractory immune thrombocytopenia: a single-center study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(5):100279.
296. Zhang Y, Fang H, Wang G, Yuan G, Dong R, Luo J, et al. Cyclosporine A-resistant CAR-T cells mediate antitumour immunity in the presence of allogeneic cells. *Nat Commun.* 2023;14(1):8491.
297. Rodeghiero F, Marranconi E. Management of immune thrombocytopenia in women: current standards and special considerations. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(2):175-85.
298. Park YH, Kim D-Y, Kim S, Choi YB, Shin D-Y, Kim JS, et al. Management of immune thrombocytopenia: 2022 update of Korean experts recommendations. *Blood Res.* 2022;57(1):20-8.
299. Resumo das Características do Medicamento CellCept®/ Micofenolato de mofetil, 250 mg, cápsulas. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2025.
300. Mycophenolate mofetil. Edmont: DrugBank Online; 2025 [Citado a 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00688>.
301. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, Bagot C, Cooper N, Ingram J, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;385(10):885-95.
302. Bhat R, Tonutti A, Timilsina S, Selmi C, Gershwin ME. Perspectives on Mycophenolate Mofetil in the Management of Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;65(1):86-100.
303. Hood KA, Zaremski DG. Mycophenolate mofetil: a unique immunosuppressive agent. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(3):285-94.

304. Kravčenia B, Mašlanka T. Mycophenolate Mofetil, an Inhibitor of Inosine Monophosphate Dehydrogenase, and Tofacitinib, a Janus Kinase Inhibitor, Attenuate Airway Inflammation and Hyperresponsiveness in a Mouse Model of Allergic Asthma. *Molecules*. 2024;29(22):5293.
305. Ransom JT. Mechanism of action of mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit*. 1995;17(6):681-4.
306. Davies NM, Grinyó J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche H-U, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(9):2440-8.
307. Zhang P, Mao R, Zhang C, Qiu Y, Chen M. Gastrointestinal injury induced by immunomodulators: A review article. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231158549.
308. Resumo das Características do Medicamento Tavlesse®/ Fostamatinib, 100 mg e 150 mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2025.
309. Fostamatinib. Edmonton: DrugBank Online; 2025 [Citado a 26 de março de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12010>.
310. Paik J. Fostamatinib: A Review in Chronic Immune Thrombocytopenia. *Drugs*. 2021;81(8):935-43.
311. González-López TJ, Bermejo-Vega N, Cardesa-Cabrera R, Martínez-Robles V, Aguilar-Monserrate G, Pérez-Segura G, et al. Fostamatinib effectiveness and safety for immune thrombocytopenia in clinical practice. *Blood*. 2024;144(6):646-56.
312. Cooper N, Ghanima W, Hill QA, Nicolson PL, Markovtsov V, Kessler C. Recent advances in understanding spleen tyrosine kinase (SYK) in human biology and disease, with a focus on fostamatinib. *Platelets*. 2023;34(1):2131751.
313. Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2019;133(19):2027-30.
314. Moore DC, Gebru T, Muslimani A. Fostamatinib for the treatment of immune thrombocytopenia in adults. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(11):789-94.
315. Kuwana M, Ito T, Kowata S, Hatta Y, Fujimaki K, Naito K, et al. Fostamatinib for the treatment of Japanese patients with primary immune thrombocytopenia: A phase 3, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *Br J Haematol*. 2023;200(6):802-11.

316. Lucchesi A, Fattizzo B, Stefano VD, Ruggeri M, Siragusa S, Vianelli N, et al. Use and positioning of fostamatinib in the management of primary chronic immune thrombocytopenia: an Italian expert opinion. *Ther Adv Hematol*. 2023;14:20406207221147777.
317. Kou R, Zhao L, Tham D, Principato R, Schünemann G, Mannan A, et al. Fostamatinib for immune thrombocytopenic purpura in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *EJHaem*. 2024;5(4):651-60.
318. Matsukane R, Suetsugu K, Hirota T, Ieiri I. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fostamatinib and Its Active Moiety R406. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(7):955-72.
319. Newland A, McDonald V. Fostamatinib: a review of its clinical efficacy and safety in the management of chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy*. 2020;12(18):1325-40.
320. Tungjitviboonkun S, Bumrungratanayos N, Jitwimungsanon J, Kheamakulvanich T, Siramongkholkarn S. Efficacy and safety of fostamatinib in refractory immune thrombocytopenia: a meta-analysis from randomized controlled trials. *Ann Hematol*. 2024;103(9):3357-68.
321. Heitink-Pollé KMJ, Nijsten J, Boonacker CWB, Haas Md, Bruin MCA. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124(22):3295-307.
322. Jung JY, O AR, Kim JK, Park M. Clinical course and prognostic factors of childhood immune thrombocytopenia: single center experience of 10 years. *Korean J Pediatr*. 2016;59(8):335-40.
323. Frederiksen H, Christiansen CF, Nørgaard M. Risk and prognosis of adult primary immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2012;5(2):219-28.
324. Kruse C, Kruse A, DiRaimo J. Immune thrombocytopenia: the patient's perspective. *Ann Blood*. 2021;6:9.
325. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, Cella D, Snyder C, Turner R, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:13.
326. Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *Eur J Haematol Suppl*. 2009;(71):3-7.
327. Rovó A, Cantoni N, Samii K, Rüfer A, Koenen G, Ivic S, et al. Real-world impact of primary immune thrombocytopenia and treatment with thrombopoietin receptor agonists on

quality of life based on patient-reported experience: Results from a questionnaire conducted in Switzerland, Austria, and Belgium. *PLoS One*. 2022;17(4):e0267342.

328. Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:369-84.

329. Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2015;170(2):141-9.

330. Sestøl HG, Trangbæk SM, Bussel JB, Frederiksen H. Health-related quality of life in adult primary immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(12):975-85.