

.....

# **Púrpura trombocitopénica idiopática do adulto: abordagem terapêutica**

## **Análise de 30 casos (1991-1995) com breve revisão da literatura**

*Adult idiopathic thrombocytopenic purpura: therapy strategy*  
*Analysis of 30 cases (1991-1995) with a brief review of the literature*

*Alba J. Acabado\**, *Alice Frazão\**, *Anabela Oliveira\*\**, *J. Braz Nogueira\*\*\**

.....

### **Resumo**

#### **Objectivo**

*Avaliar os aspectos epidemiológicos, abordagens terapêuticas, respostas e evolução de doentes com púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) do adulto.*

#### **Dontes e métodos**

*Estudo retrospectivo de doentes internados num Serviço de Medicina Interna, no período entre 1990 e 1995, com o diagnóstico de PTI do adulto.*

*Definiu-se como remissão completa uma contagem de plaquetas  $>150000/\text{mm}^3$ ; remissão completa contínua como manutenção de contagem de plaquetas dentro do normal sem terapêutica por um período superior a 2 meses; remissão parcial, contagens de plaquetas  $>50000 < 150000/\text{mm}^3$ ; ausência de resposta, uma contagem de plaquetas  $< 50000/\text{mm}^3$ .*

#### **Resultados**

*Entre o período de 1990 e 1995 foram internados 30 doentes com o diagnóstico de PTI; 23 do sexo feminino e 7 do masculino; a idade média foi de 49,5 anos. Todos os doentes efectuaram corticoterapia; 9 tiveram remissão completa, 4 estão em remissão completa contínua; 15 tiveram remissão parcial e em 6 não houve resposta. Catorze doentes fizeram gamaglobulina endovenosa, verificando-se 1 remissão completa, 9 remissões parciais e em 4 não houve resposta. A esplenectomia foi efectuada em 4 doentes, obtendo-se em 2 remissão completa, desconhecendo-se a resposta nos outros dois. Em 4 doentes fez-se azatioprina, obtendo-se em 3 remissão parcial*

\* Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\* Assistente Eventual de Medicina Interna

\*\*\* Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 23.4.97

*e uma ausência de resposta. Dois doentes fizeram danazol sem resposta. Dos 30 doentes estudados por um período médio de 2 anos, 13 tiveram uma evolução crónica, 4 estão em remissão completa sem terapêutica, 1 faleceu e 12 doentes foram referenciados para o médico assistente.*

#### **Conclusões**

*A corticoterapia é a abordagem terapêutica mais eficaz no tratamento da PTI, com remissões completas de 30% no nosso estudo. Cerca de 43% dos doentes tiveram uma evolução crónica, o que está de acordo com a literatura.*

**Palavras chave:** *púrpura trombocitopénica idiopática do adulto, terapêutica, respostas, evolução.*

### **Abstract**

#### **Background**

*We analysed epidemiological data, therapies, clinical efficacy and evolution of patients with adult idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP).*

#### **Patients and methods**

*A retrospective study of patients with an established diagnosis of ITP, referred to our Internal Medical Department between 1991 and 1995, was carried out.*

*Definitions of therapy efficacy and evolution are as follows: complete remission: platelets  $> 150000/\text{mm}^3$ ; continuous complete remission: platelets  $> 150000/\text{mm}^3$  for at least 2 months without therapy; partial remission: platelets  $> 50000 < 150000/\text{mm}^3$ ; without therapy response  $< 50000/\text{mm}^3$ .*

#### **Results**

*Between 1991 and 1995, 30 patients were admitted with ITP ( 23 female; 7 male; median ages: 49,5 years). Corticosteroid therapy was given to 30 patients, 9 achieved complete remission; 4 of those were in continuous complete remission; 15 patients had partial remission and 6 failed to achieve a response. 14 patients received gammaglobulins intravenously; 1 achieved complete remission; 9 had partial remission and 6 had no response*

*Only 4 patients were splenectomized; 2 achieved complete remission; other were lost for to follow-up.*

*Four patients were treated with azathioprine; 3 achieved partial remission and 1 patient had no response. Danazol was used in 2 patients with no beneficial effect.*

*Median follow-up for 24 months revealed: 13 patients had multiple relapses, 4 achieved continuous complete remission and 1 died; 12 patients were lost to follow-up.*

#### **Conclusions**

*Corticosteroid therapy was the most effective thera-*

*py in ITP, with 30% of patients achieving complete remission in our study.*

*In spite of the many different treatment regimens available, 43% of patients had a chronic disease evolution, in accord with the international ITP disease statistics.*

**Key words:** *adult idiopathic thrombocytopenic purpura, therapy, responses, evolution.*

## Introdução

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também designada por púrpura imune primária, é definida pela presença de trombocitopênia no sangue periférico, na ausência de outras causas de trombocitopênia e/ou alterações no mielograma. A PTI no adulto é tipicamente uma doença crônica, mais frequente no sexo feminino<sup>1</sup>.

A sua abordagem terapêutica é, por vezes muito complicada, colocando o clínico perante situações de extrema gravidade e opções terapêuticas que podem acarretar desde efeitos secundários graves a terapêuticas com carácter definitivo, como é o exemplo da esplenectomia, e que nem sempre levam a uma remissão satisfatória.

Com base nessa vivência, decidiu-se realizar um estudo retrospectivo de doentes internados num Serviço de Medicina Interna, num período de cinco anos, com o diagnóstico de PTI, no sentido de avaliar as características epidemiológicas, a abordagem terapêutica e as respostas obtidas.

Fez-se, a este propósito, uma revisão das estratégias terapêuticas actualmente utilizadas no tratamento da PTI de acordo com a literatura.

## Doentes e métodos

Foram revistos os processos clínicos de 30 doentes internados num Serviço de Medicina Interna, num período de cinco anos (1991-1995), com o diagnóstico de PTI, baseado na presença de trombocitopênia no sangue periférico e ausência de alterações no mielograma; excluíram-se os doentes com púrpura trombocitopênica secundária a outra patologia. Estudou-se a população do ponto de vista epidemiológico, terapêutica efectuada, respostas terapêuticas e evolução.

Definiu-se como remissão completa uma contagem de plaquetas  $> 150000/\text{mm}^3$ ; remissão completa contínua como manutenção de contagem de plaquetas dentro do normal sem terapêutica por um período superior a 2 meses; remissão parcial como contagens de plaquetas  $> 50000 < 150000/\text{mm}^3$ ; ausência de resposta, uma contagem de plaquetas  $< 50000/\text{mm}^3$ .

## Resultados

Durante o período de 1991 a 1995, foram internados no nosso serviço 12341 doentes, tendo 30 o diagnóstico de

saída de PTI. Vinte e três doentes eram do sexo feminino e 7 eram do sexo masculino. A idade média foi de 49,5 anos (idade mínima — 20 anos; idade máxima — 60 anos).

Clinicamente, todos os doentes tinham à entrada púrpura cutânea, apresentando três deles também hemorragia génito-urinária e dois gengivorragias.

A contagem média das plaquetas à entrada era de  $7200/\text{mm}^3$  (valor mínimo —  $2000/\text{mm}^3$ ; valor máximo —  $12000/\text{mm}^3$ ).

Todos os doentes efectuaram terapêutica com corticóides; 9 doentes tiveram remissão completa, apresentando-se 2 doentes em remissão completa contínua após 1 ano de evolução, 1 doente após 6 meses e outro após 2 anos; 15 doentes tiveram remissão parcial; em 6 doentes não houve resposta à corticoterapia. De salientar que uma das doentes em remissão completa contínua efectuou 6 ciclos de dexametasona em alta dose (40 mg/dia) durante 4 dias.

Catorze doentes efectuaram gamaglobulina endovenosa (400 mg/kg durante cinco dias), verificando-se 1 remissão completa, 9 remissões parciais e em 4 doentes não houve resposta; 10 destes doentes efectuaram previamente corticóides com remissão parcial e evidência clínica de diátese hemorrágica; 4 doentes não tiveram qualquer resposta prévia à corticoterapia.

Em quatro doentes fez-se imunossupressão com azatioprina, verificando-se, em três deles, remissão parcial e num doente ausência de resposta; 1 destes doentes não tinha tido qualquer resposta aos corticóides e à gamaglobulina, e os outros 3 tiveram uma remissão parcial a estas terapêuticas, com persistência de diátese hemorrágica.

Quatro doentes efectuaram esplenectomia, obtendo-se em dois remissão completa, desconhecendo-se a resposta nos outros dois; salienta-se que em 2 doentes não tinha havido resposta aos corticóides, e nos outros 2 verificou-se ausência de resposta aos corticóides e à gamaglobulina endovenosa.

Dois doentes, sem resposta prévia aos corticóides, gamaglobulina e azatioprina, fizeram terapêutica com danazol, com persistência de plaquetas  $< 50000/\text{mm}^3$ .

Dos trinta doentes estudados, 13 tiveram uma evolução crónica com períodos de recidiva/remissão durante um "follow-up" médio de 2 anos, 4 doentes estão em remissão completa sem terapêutica e um doente faleceu; 12 doentes foram orientados para o seu médico assistente.

## Discussão

A PTI do adulto caracteriza-se por trombocitopênia na ausência de factores etiológicos exógenos ou patologias associadas a trombocitopênia secundária<sup>2</sup>. É tipicamente uma doença com início insidioso, com uma evolução crónica, mais frequente nos adultos jovens e nas mulheres<sup>3,4</sup>.

A PTI resulta da produção de auto-anticorpos da classe IgG dirigidos contra glicoproteínas da superfície das pla-

quetas. Os epítotos presentes na glicoproteína IIb/IIIa são o alvo preferencial, embora possam estar presentes anticorpos dirigidos a outras glicoproteínas, nomeadamente Ib/V/IX, Ia/IIa e glicoproteína IV<sup>4</sup>. Estes auto-anticorpos induzem não só destruição periférica das plaquetas, sobretudo a nível do baço, como também interferem na trombopoiese e com a função plaquetária<sup>3</sup>.

A PTI crónica tem um curso flutuante com períodos de remissão e exacerbação. As manifestações hemorrágicas são do tipo purpúrico, envolvendo habitualmente a pele e as mucosas. A manifestação mais grave é a hemorragia do sistema nervoso central, que ocorre em menos de 1% destes doentes, estando associada, habitualmente, a contagens muito baixas de plaquetas<sup>3</sup>.

Os doentes com mais de 60 anos e com história prévia de hemorragia têm maior risco de desenvolverem quadros hemorrágicos mais graves<sup>5</sup>; na nossa casuística o único doente que faleceu tinha 60 anos.

Na avaliação laboratorial dos doentes, o mielograma mostra um número normal ou elevado de megacariócitos, tendo interesse sobretudo na exclusão de outros diagnósticos diferenciais.

As tentativas para demonstrar a presença de anticorpos antiplaquetários no soro destes doentes por métodos serológicos convencionais tem tido um sucesso limitado, dada a ausência comprovada de sensibilidade e a presença de especificidades distintas entre os anticorpos associados às plaquetas e os auto-anticorpos dirigidos à glicoproteína plaquetária IIb/IIIa<sup>6</sup>. Recentemente, desenvolveu-se uma técnica mais sensível para detecção de anticorpos IgG associados às plaquetas, designados como PAIg, que se baseia na pesquisa directa de anticorpos envolvidos na destruição auto-imune das plaquetas; têm-se encontrado resultados falsos positivos em doentes com septicemia e com hipogamaglobulinemia. Resultados falsos negativos são observados em doentes com plaquetas <10000 ou >75000 ou ainda por erro técnico<sup>3</sup>. Maiores detalhes em relação às diferentes técnicas utilizadas para detecção destes auto-anticorpos e em relação aos problemas levantados na sua interpretação saem fora do âmbito deste trabalho, sendo, no entanto, de salientar que são pouco importantes no diagnóstico e terapêutica.

No nosso trabalho, todos os doentes se apresentaram com um quadro de púrpura cutânea com petéquias e equimoses; 2 doentes tinham associadamente gengivorragias e 3 apresentavam hematúria.

Os corticóides constituem a primeira linha terapêutica na abordagem inicial da PTI, obtendo-se remissões parciais em 70-90% dos doentes e remissões completas em 15-60%, conforme os autores e os trabalhos<sup>3</sup>.

O alvo inicial da acção dos corticoesteróides é o endotélio microvascular, lesado nos doentes com trombocitopenia grave. Esta acção verifica-se após 4 dias de cortico-

terapia, mesmo antes de se verificar uma elevação das contagens plaquetárias<sup>7</sup>. Os corticóides actuam posteriormente por inibição da síntese de imunoglobulinas e da inibição da sua ligação à superfície das plaquetas, por diminuição da fagocitose, particularmente a nível esplênico<sup>3</sup>, e por aumento de produção de plaquetas através da ligação dos anticorpos aos megacariócitos da medula óssea<sup>8</sup>.

Vários regimes têm sido propostos, sendo um dos mais recomendados o indicado na Tabela 1<sup>1,3</sup>.

No nosso estudo, a corticoterapia foi a primeira abordagem terapêutica empregue em todos os doentes, obtendo-se em 30% dos doentes remissão completa e em 50% remissão parcial.

Os corticóides não devem ser mantidos por períodos superiores a 6 meses, dado os efeitos colaterais associados<sup>3</sup>.

A esplenectomia é o tratamento de escolha em doentes que não entram em remissão completa com os corticóides<sup>2</sup>. A resposta à esplenectomia é imediata, nas primeiras 24-48h, verificando-se remissões mantidas em 50-90% dos doentes<sup>3,8</sup>.

A acção da esplenectomia nos doentes com PTI crónica resulta da remoção do órgão mais importante na síntese de anticorpos e no principal local de destruição das plaquetas<sup>9</sup>. As indicações para a realização da esplenectomia são as referidas na Tabela 2<sup>3</sup>. A esplenectomia tem-se mostrado ineficaz em 5-20% dos doentes; 10% destes doentes têm baços acessórios<sup>1</sup>. Nos doentes com PTI, a esplenectomia pode ser efectuada por via laparoscópica<sup>10</sup>. Todos os doentes submetidos a esplenectomia deverão ser vacinados previamente contra o pneumococos, Haemophilus influenzae e meningococos<sup>11</sup>. Curiosamente no nosso estudo apenas 4 doentes foram submetidos a esplenectomia.

O tratamento da PTI crónica refractária constitui um grande desafio para o clínico, atendendo a que 20-30% dos doentes com PTI têm esta evolução<sup>11</sup>. Os critérios de PTI crónica refractária são os seguintes<sup>5</sup>:

- 1) terapêutica prévia com corticóides e/ou esplenectomia;
- 2) idade >10 anos;
- 3) contagens de plaquetas < 50000/mm<sup>3</sup>;
- 4) duração da doença > 3 meses;
- 5) ausência de outra doença associada a trombocitopenia.

A abordagem desta situação terá que ser individualizada, atendendo à sua cronicidade e ao grupo etário dos doentes<sup>4</sup>. A resposta à terapêutica é má, constatando-se uma morbidade importante resultante da doença ou da iatrogenia, e uma mortalidade de 10%<sup>11</sup>.

Numa fase inicial, os corticóides são o fármaco de eleição, quando for possível manter contagens plaquetárias seguras com doses baixas de corticóides<sup>11</sup>. Nos casos em que tal não é possível podem fazer-se pulsos de dexametasona, 40 mg por dia durante 4 dias seguidos, de 28/28 dias, num total de 6 ciclos<sup>11</sup>. Num estudo pioneiro desta abor-

dagem, foram incluídos 10 doentes, verificando-se elevação da contagem de plaquetas em todos os doentes com efeitos colaterais mínimos<sup>12</sup>.

Outros estudos têm demonstrado que a dexametasona em altas doses tem um efeito relativamente limitado e com efeitos colaterais importantes<sup>13</sup>.

Na nossa casuística houve uma doente que realizou 6 ciclos de dexametasona, estando em remissão completa após 2 anos de "follow-up".

O valor dos alcalóides da vinca no tratamento da PTI tem sido bem estabelecido<sup>12</sup>. Podem ser administrados em bólus intermitente endovenoso semanal (vincristina 0,025mg/kg até um máximo de 2 mg; vinblastina 0,125mg/kg)<sup>1</sup>, em infusão endovenosa durante 6-8 horas semanal<sup>12</sup> ou agregados de plaquetas alogénicas<sup>1</sup>. O início da acção é rápido (7-10 dias)<sup>14</sup>. O principal efeito colateral da vincristina é a neuropatia periférica e o da vinblastina a mielossupressão<sup>1</sup>.

O danazol é um androgénio semi-sintético com poucos efeitos virilizantes. Foi inicialmente usado no tratamento da endometriose, sendo posteriormente utilizado noutras patologias, nomeadamente na PTI. Tem um início de acção lento (3-6 semanas), sendo o mecanismo de acção na PTI desconhecido. A dose óptima ainda não foi estabelecida, devendo, no entanto, iniciar-se com 400-800 mg/dia durante, pelo menos, 6 meses. Se houver resposta, deve diminuir-se a dose e manter durante, pelo menos, 1 ano<sup>11,15,16</sup>. Na nossa casuística, o danazol foi empregue em 2 doentes sem resposta.

A colchicina pode ser útil no tratamento da PTI crónica refractária. O mecanismo de acção é sobreponível ao dos alcalóides da vinca, pensando-se que actua ao nível dos mecanismos de fagocitose dependente dos microtúbulos<sup>17</sup>. Deve iniciar-se numa dose de 0,6 mg três vezes por dia durante, pelo menos, 2 meses<sup>11</sup>.

A dapsona tem um mecanismo de acção desconhecido

na PTI; o início de acção é lento, sendo a dose considerada de 75-100 mg/dia. Em todos os doentes deverá ser feito o despiste de défice de glicose 6 fosfato desidrogenase, atendendo a que a anemia hemolítica é o seu principal efeito colateral<sup>18</sup>.

Outras abordagens com efeitos mais tóxicos são reservadas para doentes sintomáticos com contagens plaquetárias entre 10000-15000/mm<sup>3</sup><sup>11</sup>.

A ciclofosfamida e a azatioprina têm sido aconselhadas há mais de 20 anos no tratamento da PTI crónica<sup>19</sup>. A ciclofosfamida deverá ser preferida à azatioprina por ter um início de acção mais rápido, apesar de ter mais efeitos colaterais<sup>3</sup>. A dose inicial é de 150 mg/dia durante, pelo menos, 3 meses se houver normalização das contagens plaquetárias<sup>20</sup>. A azatioprina tem um início de acção lento (3-6 meses). A dose habitual é de 150 mg/dia, que deverá ser mantida durante 18 meses se houver resposta<sup>11,19</sup>.

Na nossa casuística 4, doentes efectuaram terapêutica com azatioprina, obtendo-se em 3 deles remissão parcial; não se obteve qualquer resposta noutra doente.

Ainda neste grupo de doentes tem sido empregue a imunoadsorção em colunas com proteína A estafilocócica. Deverá ser realizada 3 vezes por semana durante 2 semanas. As respostas ocorrem habitualmente após 3 ciclos<sup>21</sup>. Num estudo efectuado com 72 doentes com PTI crónica, em que foi aplicada esta terapêutica, verificou-se uma resposta completa em 16 doentes<sup>1</sup>.

Em doentes com PTI crónica refractária às terapêuticas anteriores, com contagens plaquetárias < 10000/mm<sup>3</sup> ou diátese hemorrágica grave, podem empregar-se pulsos de ciclofosfamida<sup>22</sup> (1-1,5 g/m<sup>2</sup> da superfície corporal e.v. de 4/4 semanas) ou quimioterapia combinada, usando esquemas habitualmente empregues em doentes com linfomas<sup>23</sup>.

Em relação a outras terapêuticas, a experiência é limitada e as respostas são fracas. Entre estas, conta-se o a interferon 2b empregue num estudo em 13 doentes com PTI crónica refractária, numa dose de 3MU sc, num total de 12 doses. Verificou-se elevação das plaquetas em 10 doentes após a última dose<sup>24</sup>.

Outro fármaco empregue em casos de PTI crónica refractária a outras terapêuticas foi a ciclosporina numa

**Tabela 1**

Corticoterapia - 1ª linha de abordagem

<b>Prednisolona</b>	<b>Metilprednisolona</b>
40 - 60 mg/dia	32 - 48 mg/dia
4-6 semanas ⇒ desmame	
<b>Se ausência de resposta</b>	
-↑ dose de corticóides para 80 - 100mg/dia ⇒ esplenectomia	
<b>Se remissão parcial</b>	
atitude expectante sem corticoterapia	
manutenção de corticóides em baixa dose	
esplenectomia	

**Tabela 2**

<b>Indicações da Esplenectomia</b>
ausência de resposta de corticoterapia
recidiva após desmame ou suspensão da corticoterapia
necessidade de altas doses de corticóides
dificuldade em garantir o "follow-up"
contra-indicações para corticóides

dose de 1,25-2,5 mg/kg duas vezes por dia<sup>25</sup>.

O soro anti-D(Rh) foi empregue num estudo com 43 doentes com PTI Rh+, baseando-se o seu mecanismo de acção num bloqueio dos receptores Fc dos macrófagos<sup>26</sup>, verificando-se uma elevação média das plaquetas de 95000/mm<sup>3</sup>.

A gamaglobulina endovenosa tem induzido remissões em doentes com PTI crónica refractária. Actua por bloqueio dos receptores Fc dos macrófagos do sistema reticulendotelial. O aumento da contagem de plaquetas verifica-se após 72 horas do início da terapêutica. Os custos e o seu efeito transitório tornam o seu uso a longo prazo impraticável para o tratamento da PTI crónica não complicada. Tem-se mostrado útil sobretudo no controlo da hemorragia aguda, na preparação de esplenectomia em doentes com cortico-resistência ou antes de intervenções cirúrgicas<sup>27-30</sup>. Pode usar-se na dose de 400 mg/kg durante 5 dias seguidos ou 1 g/kg durante 2 dias<sup>3</sup>.

É de salientar que, na nossa casuística, a gamaglobulina foi usada em 14 doentes (45%), sendo uma decisão terapêutica eventualmente discutível, dado o seu efeito habitualmente transitório e os custos elevados num país como o nosso.

Contudo, continua a ser referida como alternativa válida no tratamento da PTI, associada ou não aos corticóides, especialmente quando são necessárias correcções rápidas da trombocitopenia e mesmo nos casos de PTI crónica em administração prolongada e intermitente para adiar a esplenectomia<sup>27-29</sup>. Um dos factores que pode

ter estado, também, na origem da sua utilização em 45% dos doentes analisados terá sido o já citado aumento significativo do número de plaquetas num período de tempo relativamente curto, com o conseqüente encurtamento do tempo médio de internamento e, assim, possibilidade de os doentes poderem passar a ser seguidos em ambulatório, aspecto este crucial nos dias de hoje, em que há uma grande sobrecarga das enfermarias. Outro factor responsável terá, provavelmente, a ver com os escassos efeitos secundários associados ao uso da gamaglobulina em comparação com outras terapêuticas.

No entanto, como já foi referido, o seu efeito é transitório, estando, na maioria dos casos, associada a recidivas a curto prazo, o que deverá ser devidamente ponderado quando se optar pela sua utilização. Contudo, dos doentes estudados que fizeram esta terapêutica, 10 obtiveram benefício efectivo imediato, pois 1 teve remissão completa e 9 remissão parcial.

## Conclusões

Cerca de 43% dos doentes na nossa casuística tiveram uma evolução crónica o que está de acordo com a literatura.

Os corticóides são a abordagem mais eficaz no tratamento a PTI do adulto, com 30% de remissões completas no nosso estudo.

A gamaglobulina foi utilizada em 14 doentes, verificando-se em 10 elevação da contagem das plaquetas superior a 50000/mm<sup>3</sup>.

## Bibliografia

- George JN, El-Harake M, Aster RH. Thrombocytopenic due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. Williams Hematology 5th ed. New York. Mc Graw-Hill 1995: 1315-1355.
- Defino SM, Lacchant NA, Kirshner JJ, et al. Adult Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Clinical Findings and Response to Therapy. Am J Med 1980; 69: 430-442.
- Bithell TC. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP), drug-induced thrombocytopenia, and miscellaneous. In Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Ahens JW, Lukens JN. Wintrobe's Clinical Hematology 9th ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1993: 1329-1355.
- George JN, El Harake M, Raskob GE. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 1994; 331: 1207-1211.
- Cartilazzo S, Finazzi G, Buelli M, Maltini A, Viero P, Barbin T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 1991; 77:31-33.
- Fujisawa K, Tani P, O' Toole TE, Ginsberg MH, Mc Millan R. Different specificities of platelet associated and plasma autoantibodies to platelet GPIIb-IIIa in patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. Blood 1992; 79: 1441-1446.
- Kitchins CS, Pendergast JF. Human thrombocytopenia associated with structural abnormalities of the endothelium that are ameliorated by glucocorticosteroid administration. Blood 1986; 67:203-206.
- Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. N Engl J Med 1989; 320: 974-980.
- Fujisawa K, Tani P, Pino L, McMillan R. The effect of therapy on platelet-associated autoantibody in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. Blood 1993; 81: 2872-2877.
- Lefor AT, Melvin WS, Bailey RW, Flowers JL. Laparoscopic splenectomy in the management of Immune Thrombocytopenia Purpura. Surgery 1993;114: 613-618.
- McMillan R. Therapy for adults with Refractory Immune Thrombocytopenia Purpura. Ann Intern Med 1997; 126: 307-314.
- Anderson JC. Response of resistant Idiopathic Thrombocytopenia Purpura to pulse high-dose dexamethasone therapy. N Engl J Med 1994; 330:1560-1564.
- Caulier MT, Rose C, Roussel MT, Huart C, Bauters F, Fenaux P. Pulsed high-dose dexamethasone in refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 10 cases. Br J Haematol 1995; 91: 447-449.
- Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, Alleu LM, Pall LM. Slow infusion of vinc alkaloids in the treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Ann Intern Med 1984;

- 100:192-196.
15. Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, Mylvaganam R, Pall LM, So AG. Danazol for the treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 1983; 308: 1396-1399
  16. Schreiber AD, Chien P, Tomaski A, Ciner DB. Effect of danazol in Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 1987; 316: 503-508.
  17. Strother SV, Zukerman KS, LoBuglio AF. Colchicine therapy for Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2198-2200.
  18. Hernandez F, Linares M, Colomina P, Pastor E, Cervero A, Perez A et al. Dapsone for Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Br J Haematol* 1995; 90: 473-475.
  19. Quiguandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult of chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990; 74:223-228.
  20. Laros RKJ, Penner JA. "Refractory" Thrombocytopenic Purpura treated successfully with cyclophosphamide. *JAMA* 1971; 215: 445-449.
  21. Snyder HW, Cochran S, Balint JP, Bertram JH et al. Experience with protein A- immunoadsorption in treatment- resistant adult Immune Trombocytopenic Purpura. *Blood* 1992; 79: 2237-2245.
  22. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune Trombocytopenic Purpura. *Blood* 1995; 85: 351-358.
  23. Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D et al. Combination chemotherapy in refractory Immune Trombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 1993; 328: 1226-1229.
  24. Protor SJ, Jackson G, Carey P, Starka et al. Improvement of platelet counts in steroide-unresponsive Idiopathic Immune Trombocytopenic Purpura after short course therapy with recombinant a 2b interferon. *Blood* 1989; 74: 1894-1897.
  25. Kelsey PR, Schofield KP, Geary CG. Refractory Idiopathic Trombocytopenic Purpura (ITP) treated with cyclosporine. *Br J Haematol* 1985; 60: 197-198.
  26. Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, Pahwa S, Aledort LM. Intravenous anti- D treatment of Immune Trombocytopenic Purpura: analysis of efficacy, toxicity and mechanism of effect. *Blood* 1991; 77: 1884-1893.
  27. Fehr J, Hofmann V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenic in Immune Trombocytopenic Purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1982; 306: 1254-1258.
  28. Bussel JB, Pham LC, Aledort L, Nachman R. Maintenance treatment of adults with chronic refractory Immune Trombocytopenic Purpura using repeated intravenous infusions of gammaglobulin. *Blood* 1988; 72: 121-127.
  29. Bussel JB, Kimberly RP, Imman RD, et al. Intravenous gammaglobulin treatment of chronic Idiopathic Trombocytopenic Purpura. *Blood* 1983; 62: 480-486.
  30. Baumann MA, Menitove JE, Aster RH, Anderson T. Urgent treatment of idiopathic Trombocytopenic Purpura with single-dose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion. *Ann Int Med* 1986; 104: 808-809.

NOTÍCIAS

## I Congresso da EFIM (Federação Europeia de Medicina Interna)

Realizou-se em Maastricht, entre 15 e 18 de Outubro, o 1º Congresso da EFIM. Participaram cerca de 850 internistas europeus. A representação portuguesa fez-se notar não só por ser a terceira em número — 97 internistas mas também pelo elevado número de comunicações livres e posters apresentados.

Durante o Congresso reuniu-se a Assembleia Geral e o Conselho Administrativo da EFIM, em que estiveram presentes, em representação da SPMI, o Prof. Levi Guerra e o Dr. Faustino Ferreira. Nesta reunião, fez-se um balanço da actividade da Federação Europeia.

Da ordem de trabalhos merece referência a ideia da criação de uma Escola Europeia de Medicina Interna que funcionará anualmente, realizando um "curso intensivo" de Medicina Interna, destinado aos internos em formação e que será ministrado por colegas oriundos dos vários países da Comunidade. Permitirá o encontro e o conhecimento mútuo dos futuros internistas europeus, o que contribuirá para a construção dos alicerces de uma Medicina Interna Europeia.

## II Congresso da EFIM

O II Congresso da Federação Europeia de Medicina Interna está já marcado para 12 a 15 de Maio de 1999, em Florença.