



## **TROMBOCITOPENIA IMUNE (PTI) - ADULTOS**

**Autoria:** Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH)

**Participantes:** Ozelo M, de Paula E, Villaca P, Bernardo WM.

**Elaboração final:** 01 de agosto de 2017.

## Sumário

TROMBOCITOPENIA IMUNE (PTI) - ADULTOS .....	1
Método de coleta de evidências:.....	4
Grau de recomendação e força de evidência:.....	5
Objetivo: .....	5
Conflito de interesse:.....	6
EXTRAÇÃO DOS RESULTADOS.....	7
REFERÊNCIAS.....	133
ANEXO I .....	166

## **Método de coleta de evidências:**

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica.

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde aos **pacientes com plaquetopenia ou trombocitopenia imune** e **O** de desfechos **diagnóstico, classificação, tratamento, prognóstico**.

Através da elaboração de questões clínicas relevantes e relacionadas com a temática proposta, a partir da pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline-Pubmed, Embase Cochrane Library, destes, assim os estudos tiveram seus resumos revisados e após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), 155 trabalhos foram selecionados para responder às dúvidas clínicas (**Anexo I**).

## **Grau de recomendação e força de evidência:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos / estudos não controlados.

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **Objetivo:**

Identificar a melhor evidência disponível na atualidade, relacionada ao diagnóstico, classificação, tratamento e prognóstico de pacientes portadores de trombocitopenia imune.

## **Conflito de interesse:**

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

## EXTRAÇÃO DOS RESULTADOS

**1. Quando se deve considerar o diagnóstico de trombocitopenia imune (PTI) em pacientes com plaquetopenia? A partir de que contagem plaquetária a PTI deve ser investigada?**

O nível de contagem de plaquetas que define a suspeita diagnóstica de PTI é inferior a  $100 \times 10^9/L$ . A trombocitopenia leve, com intervalo entre  $100 \times 10^9/L$  e  $150 \times 10^9/L$ , pode fazer parte de valores dentro da normalidade em determinadas populações<sup>1-3</sup>(D). Este valor de corte foi escolhido com base em um estudo prospectivo, onde indivíduos aparentemente saudáveis com contagens plaquetárias entre  $100 \times 10^9/L$  e  $150 \times 10^9/L$  foram monitorados a longo prazo e em 64% dos casos houve normalização espontânea ou

estabilização da contagem plaquetária. A probabilidade em 10 anos de desenvolver plaquetopenia mais severa (persistentemente inferior a  $100 \times 10^9/L$  plaquetas) foi de 6,9%<sup>4</sup>(**B**).

Há a proposta de que além do nível de contagem de plaquetas inferior a  $100 \times 10^9/L$  para o diagnóstico de PTI, haja seguimento de período entre 2 a 6 meses, ou duas mensurações plaquetárias em nível baixo<sup>5,6</sup>(**D**). Além da avaliação da lâmina de sangue periférico, com o cuidado de descartar pseudoplaquetopenia e alterações morfológicas associadas às trombopatias hereditárias<sup>7</sup>(**D**).

**Recomendação:**

O nível de suspeita diagnóstica de PTI é contagem inferior a  $100 \times 10^9/L$  plaquetas. Entretanto o nível baixo deverá ser constatado em duas novas medidas ou em seguimento de 2 a 6 meses.



**2. Há evidências da necessidade de coleta de mielograma para confirmação diagnóstica de PTI? Quando está indicado a realização de mielograma e/ou biópsia de medula óssea no paciente com plaquetopenia?**

Em pacientes adultos com diagnóstico inicial de PTI, o seguimento de 2 anos não modificou o diagnóstico laboratorial firmado, e o mielograma realizado nesses pacientes não contribuiu com o diagnóstico<sup>8</sup>(C).

Em dois anos de seguimento de pacientes adultos, com plaquetas em número inferior a  $38 \times 10^9/L$ , o diagnóstico inicial de PTI confirmou-se em 98% dos casos, independente do mielograma normal<sup>9</sup>(C).

A realização de avaliação da medula em pacientes adultos com suspeita de PTI apresentou resultado normal em 92% dos casos<sup>10</sup>(C).

**Recomendação:**

Não há evidências consistentes que justifiquem a avaliação da medula óssea no diagnóstico de PTI, nos casos de plaquetopenia isolada.

### **3. Quais os fatores etiológicos envolvidos na PTI secundária? Quais os exames devem fazer parte da investigação de PTI?**

Em pacientes adultos com investigação para trombocitopenia imune, 14% têm etiologia secundária, sendo as principais causas: doenças infecciosas (HIV, HCV, CMV e *H. pylori*), doenças autoimunes e doenças neoplásicas<sup>11,12</sup>(C).

Em 14% de pacientes adultos HIV positivos com trombocitopenia (67% com menos de  $100 \times 10^9/L$ ), a biópsia de medula confirmou tratar-se de PTI<sup>13</sup>(C).

A incidência de PTI em pacientes com infecção por HCV é cerca de duas vezes maior que na população não infectada<sup>14</sup>(B). Em pacientes com PTI a associação ao HCV confere algumas diferenças laboratoriais de

apresentação da doença: menor risco de plaquetopenia grave (inferior a  $10 \times 10^9/L$ ); redução na presença de sintomas; presença de crioglobulinas séricas<sup>15</sup>(**B**).

A presença de CMV associado a trombocitopenia imune pode determinar refratariedade ao tratamento, mas o uso de antivirais favorece a resposta<sup>16</sup>(**C**).

A associação entre PTI e *H. pylori* parece estar associada ao perfil epidemiológico de cada população<sup>12</sup>(**C**),<sup>17</sup>(**D**),<sup>18</sup>(**B**). No estudo realizado na Universidade Federal de Minas Gerais com 95 pacientes com PTI crônica (plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$  persistente por  $> 12$  meses e sem evidência de outras condições que pudessem ser causar trombocitopenia) 74 (77,9%) tiveram resultado positivo para infecção por *H. Pylori*, baseado no teste respiratório com ureia marcada com carbono-13 (13-C Ureia teste). Destes 61 pacientes

receberam o tratamento para *H. pylori*, que foi erradicado em 59 (96,7%). Entre os pacientes que erradicaram o *H. pylori*, 17 (28,8%) atingiram a remissão da PTI crônica entre um período de 3 a 6 meses, sendo remissão parcial em um caso e para os demais, remissão completa<sup>19</sup>(**B**).

Em pacientes adultos com trombocitopenia moderada persistente (84 a  $139 \times 10^9/L$  plaquetas) há presença de anticorpos antifosfolípídeo em 15% dos casos, sendo que desses, cerca de 50% está associada a anticorpos antiplaquetários<sup>20</sup>(**C**). Anticorpos antifosfolípídeo (anticardiolipina e anticoagulante lúpico) são detectados em 26% dos casos de trombocitopenia imune, sendo que há aumento no risco de associação com lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípídeo no seguimento de 30 meses. Não há diferença na resposta terapêutica entre os pacientes com anticorpos positivo e negativo<sup>21,22</sup>(**B**).

Entre as neoplasias associadas a presença de PTI, as linfoproliferativas são as mais frequentes. A leucemia linfocítica crônica (LLC) pode apresentar em cerca de 10% dos caso citopenias autoimunes, sendo que PTI pode estar presente em cerca de 1 a 5% dos casos<sup>23</sup>(**B**).<sup>24</sup>(**D**). É importante lembrar que nesses casos outras causas de trombocitopenia podem estar presentes, incluindo: hiperesplenismo, falha medular devido infiltração neoplásica, mielotoxicidade pela quimioterapia e mielodisplasia<sup>23</sup>(**B**). Na avaliação de 960 pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) acompanhados ao longo de 28 anos em um hospital em Barcelona, 70 (7%) apresentavam citopenia autoimune, sendo 20 (2,1%) com PTI e um caso com síndrome de Evans (PTI e anemia hemolítica autoimune associadas)<sup>25</sup>(**B**).

Em um outro populacional, 878.161 pacientes com diagnóstico de alguma doença autoimune foi acompanhado por em média 9,4 anos (seguimento máximo de 47 anos) na Suécia e destes 3096 (0,35%) evoluíram

com linfoma não Hodgkin (LNH). No entanto, entre os casos com diagnóstico de PTI a taxa incidência padronizada foi de 7,5 (95% IC 5,9 a 9,4)<sup>26</sup>(**B**).

**Recomendação:**

Considerando a associação entre a PTI e doenças infecciosas, como HCV, HIV, CMV e H. pylori, doenças autoimunes, e doenças neoplásicas, bem como frente ao benefício de resposta ao tratamento, a investigação da presença dessas situações clínicas deve ser investigada com os métodos apropriados para cada uma delas.

O tratamento da infecção associada por CMV, HCV e H. pylori pode conferir melhor controle aos quadros de PTI.

**4. Quando se deve considerar o diagnóstico de PTI em paciente gestante com plaquetopenia? Quais os diagnósticos diferenciais de plaquetopenia na gestação?**

Gestantes (n=58) de  $29,2 \pm 4$  anos, com contagem plaquetária  $< 100 \times 10^9/L$ , com exclusão daquelas com história pregressa de plaquetopenia, hipertensão induzida pela gravidez, coagulação intravascular disseminada, lúpus eritematoso sistêmico, doenças hematológicas ou hepáticas, plaquetopenia induzida por droga, ou infecção viral sistêmica, foram avaliadas e acompanhadas por um período médio de seguimento de 105 meses (5 a 225), e receberam confirmação diagnóstica após algumas semanas do parto: caso a contagem das plaquetas retornasse à normalidade em 12 semanas considerou-se trombocitopenia gestacional (TG), o que aconteceu em 56,9%



dos casos, e caso não retornasse considerou-se o diagnóstico de PTI, o que aconteceu em 43,1% dos casos<sup>27</sup>(**B**).

Algumas características, ainda durante a gestação, sugerem o diagnóstico de PTI: a plaquetopenia acontece mais cedo do que a trombocitopenia gestacional e com valores mais baixos ( $p < 0,001$ ). Das 8 mulheres com 28 semanas ou menos de gestação, com menos de  $50 \times 10^9/L$  plaquetas, 100% foram diagnosticadas como PTI, já das 13 mulheres no mesmo período gestacional, com mais de  $50 \times 10^9/L$  plaquetas, 76% foram diagnosticadas como PTI e 24% como trombocitopenia gestacional. Das 11 mulheres com mais de 28 semanas de gestação, com  $50 \times 10^9/L$  plaquetas ou menos, 54% foram diagnosticadas como PTI e 46% como trombocitopenia gestacional, já das 26 com mais de  $50 \times 10^9/L$  plaquetas, 76% foram PTI e 24%, trombocitopenia gestacional<sup>27</sup>(**B**).

O valor laboratorial da contagem plaquetária combinado com a idade gestacional apresenta uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 75,8%, com valor preditivo positivo de 96,2% e negativo de 96,2% para o diagnóstico de PTI<sup>27</sup>(**B**).

Dentre os diagnósticos diferenciais de plaquetopenia na gravidez cita-se a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítica urêmica (SHU), mas estas evidenciam comemorativos específicos como hemólise vista no esfregaço de sangue periférico, associado à desidrogenase láctica (LDH) elevada, sintomas neurológicos e/ou renais, e febre, sinais e sintomas não presentes na PTI; além dos diagnósticos de síndrome HELLP, sepsis e pré-eclampsia que devem ser excluídos<sup>28</sup>(**C**).

Estudo avaliando 186.602 partos realizados durante um período de 19 anos, evidenciou 104 (0,06%) em gestantes com PTI. Algumas complicações

gestacionais foram mais frequentes nas pacientes portadoras de PTI: desordens hipertensivas (OR:1,89 IC95% 1,04 a 3,41, p=0,033), diabetes mellitus (OR:1,81 IC95% 1,00 a 3,25, p=0,048) e parto prematuro (<34 semanas) (OR:3,02 IC95% 1,40 a 6,54, p=0,005)<sup>29</sup>(**B**).

### **Recomendações:**

O diagnóstico de PTI envolve a exclusão de outras causas de plaquetopenia durante a gravidez, com destaque para a trombocitopenia gestacional que geralmente tem valor de plaquetas acima de  $50 \times 10^9/L$  e se inicia após a 28ª semana de gestação; a síndrome HELLP, a pré-eclampsia, PTT/SHU e quadros infecciosos que possuem quadros clínicos específicos.

## 5. Quando a PTI é considerada aguda, persistente e crônica?

O termo PTI aguda deve ser evitado por ser vago e por ser uma definição post hoc. Ao diagnóstico, sugere-se o termo “PTI recém-diagnosticada”. PTI persistente refere-se aos pacientes que não obtiveram remissão ou não sustentaram sua resposta após o tratamento no período entre 3 meses e 12 meses do diagnóstico da doença, e PTI crônica é a persistência da trombocitopenia após 12 meses de doença<sup>30</sup>(D).

### **Recomendação:**

PTI denominada recém-diagnosticada é caracterizada por trombocitopenia ( $<100 \times 10^9/L$ ). Quando não há remissão ou há resposta não sustentada em período de 3 meses a 12 meses, é denominada de PTI persistente. E na

persistência da trombocitopenia por mais de 12 meses a doença deve ser denominada de crônica.

**6. Quais os critérios que devem estar presentes para a definição de PTI refratária, remissão completa e remissão parcial?**

A definição de remissão ou resposta completa é a contagem de plaquetas após o tratamento  $\geq 100 \times 10^9/L$  e nenhum sangramento clinicamente relevante; de remissão ou resposta parcial é contagem de plaquetas entre 30 e  $100 \times 10^9/L$  e o dobro da contagem de base e sem sangramento clinicamente relevante<sup>31,32</sup>(D).

Para que o conceito de resposta não seja exclusivamente baseado na contagem de plaquetas, deve ser levado em consideração a resolução do sangramento. A PTI deve ser considerada como refratária quando preenche dois critérios: falha ou recaída após esplenectomia e deve apresentar presença de sintomas hemorrágicos, ou risco hemorrágico que necessite de tratamento<sup>31,33</sup>(D). A ideia de refratariedade está baseada no fato da expectativa de resposta da esplenectomia em 60% dos casos, que ao não ser atingida retrata resistência a forma extrema de tratamento<sup>32</sup>(D). Menos de 10% dos pacientes com PTI evoluem com refratariedade<sup>34</sup>(D).

**Recomendação:**

A definição de remissão ou resposta completa é contagem de plaquetas > 100 x 10<sup>9</sup>/L e nenhum sangramento clinicamente relevante. Remissão ou resposta

parcial é a contagem de plaquetas entre 30 e 100 x 10<sup>9</sup>/L e o dobro da contagem de base sem nenhum sangramento clinicamente relevante. A definição de refratariedade está relacionada à falha da esplenectomia e presença de sintomas ou risco hemorrágico que justifique tratamento.

## **7. Qual a conduta em pacientes com PTI e sangramento ativo?**

Em pacientes adultos com PTI crônica e contagem plaquetária inferior a 20 x 10<sup>9</sup>/L, o tratamento com imunoglobulina, associado ou não a corticosteroides, e independente da intensidade do sangramento, define sucesso terapêutico (melhora do sangramento e/ou aumento da contagem plaquetária) em 100% dos casos, em 48 horas. Já o uso de corticosteroides em

pacientes com escore inferior a 8 (sangramentos leves) apresentam falha terapêutica de 24%, apesar desses pacientes permanecerem menos tempo hospitalizados, quando comparado com o tratamento com imunoglobulina IV<sup>35</sup>(**B**).

O tratamento de pacientes idosos (> 60 anos) com PTI (77% dos casos com sangramento) utilizando-se corticosteroides (metilprednisolona), esplenectomia, danazol, ou imunoglobulina IV produz resposta parcial ou completa (plaquetas acima de  $50 \times 10^9/L$ ) em 61%, 80%, 14% e 13% casos, após 1 mês de seguimento, respectivamente. Em 6 meses de seguimento as taxas de resposta com corticoesteroides, esplenectomia e danazol foram de 33%, 50% e 60%, respectivamente<sup>36</sup>(**C**).

Em pacientes com PTI crônica refratária, apresentando sangramento grave ou com alto risco de sangramento, a transfusão de plaquetas pode



cessar o sangramento<sup>37</sup>(**C**). O uso combinado de imunoglobulina IV em infusão contínua (1g/kg em 24 horas) e transfusão de plaquetas (1 unidade de aférese a cada 8 horas) resultou em uma resposta plaquetária em 24 horas ( $> 50 \times 10^9/L$ ), com controle inicial do sangramento, em 63% dos 40 pacientes com PTI e plaquetopenia grave ( $< 10 \times 10^9/L$ ), que apresentavam sangramento ativo, ou necessidade de cirurgia, ou anticoagulação<sup>38</sup>(**B**).

Em um estudo de um centro único e seguimento de cinco anos, 75 pacientes foram admitidos na sala de emergência com sangramento e trombocitopenia, sendo que em 57 (76%) o diagnóstico de PTI foi realizado naquele momento e os demais já eram diagnosticados com PTI, sendo 37/75 (49%) PTI secundária. A mediana de idade foi de 43 anos (intervalo de 20 a 82) e a mediana da contagem plaquetária foi de  $5 \times 10^9/L$  (intervalo de 0 a  $22 \times 10^9/L$ ). Os sintomas mais comuns foram sangramento cutâneo e petéquias (99%), sangramento de mucosas (76%), gengivorragia (45%), sangramento

vaginal (25%) e epistaxe (17%). A maioria dos pacientes recém diagnosticados, receberam corticoterapia, sendo 60 tratados com altas doses de dexametasona (20–40 mg/dia por 4 dias) e 6 casos receberam metilprednisolona (0.5–2 mg/kg/ dia), com 68% de reposta completa ( $> 100 \times 10^9/L$ ) ou parcial (30-100  $\times 10^9/L$ ), onde 45% do grupo da dexametasona atingiu resposta completa, contra 17% dos pacientes com metilprednisolona. Outros 9 pacientes receberam imunoglobulina IV, com 55% de resposta completa ou parcial. Para os casos que apresentaram resposta na primeira linha de tratamento, o tempo médio para reposta foi de 4 dias (intervalo de 3 a 8 dias). Dez pacientes necessitaram transfusão de plaqueta associada devido à gravidade do sangramento, sem relato de caso fatal por sangramento agudo<sup>39</sup>(**B**).

Em um estudo caso-controle incluindo 167 pacientes com PTI, sendo 91 adultos, onde todos receberam imunoglobulina IV devido trombocitopenia grave com ou sem sangramento, os pacientes foram divididos em 3 grupos

conforme a dose da imunoglobulina IV, sendo grupo A (0,2 g/kg/dia), grupo B (0,3 g/kg/dia) e grupo C (0,4 g/kg/dia). Entre os pacientes adultos, foi observado resposta parcial ou completa em 97% grupo A, com média do tempo para atingir plaqueta  $> 30 \times 10^9/L$  de 2,5 dias, para o grupo B foi 97,2% resposta em 3,2 dias e para grupo C 100% em 2,9 dias<sup>40</sup>(**B**).

O tratamento de pacientes adultos com PTI e plaquetas em número inferior a  $30 \times 10^9/L$  utilizando-se imunoglobulina anti-D comparado com o tratamento convencional (prednisona) não demonstrou menor número de sangramentos<sup>41</sup>(**B**).

**Recomendação:**

Pacientes com PTI, com plaquetas geralmente em número menor de  $30 \times 10^9/L$  e sangramento ativo, tem como opções terapêuticas iniciais, a corticoide

e imunoglobulina IV. Em situações emergenciais pode ser apropriado o uso destas terapêuticas combinadas. Os pacientes refratários podem ser submetidos a transfusão de plaquetas, sendo mais efetiva se em associação com a infusão de imunoglobulina IV. A esplenectomia emergencial é opção para pacientes não responsivos.

**8. Há evidências de que o uso de metilprednisolona é mais rápido e/ou eficaz que o uso de corticoterapia oral?**

Em estudo prospectivo incluindo 30 pacientes, a resposta ao tratamento de adultos com PTI com altas doses de metilprednisolona (30mg/kg/d por via oral por 7dias), uma contagem de plaquetas  $> 50 \times 10^9/L$  foi alcançada em 27% dos pacientes em 48h após o início do tratamento, e 90% dos pacientes

apresentaram aumento da contagem plaquetária acima de  $50 \times 10^9/L$  durante 2 a 7 dias, com pico da resposta (90%) no sétimo dia<sup>42</sup>(C). Em uma análise de casos retrospectiva de pacientes que receberam corticoide pré esplenectomia, as taxas de aumento na contagem de plaquetas avaliadas nos dias 3, 5 e 7 após o tratamento foram significativamente mais elevadas com o uso de alta dose de corticoide (30mg/kg/d oral de metilprednisolona) quando comparados com aqueles em uso de doses convencionais (1mg/kg/d metilprednisolona) ( $p < 0,05$ ), embora as contagens plaquetárias tenham sido semelhantes nos dois grupos<sup>43</sup>(C). Em um estudo aberto, o uso de altas doses de metilprednisolona (30mg/kg/d por via oral) apresentou resposta em 80% dos pacientes adultos com PTI, comparado a 53% observado nos pacientes tratados com doses convencionais (1mg/kg/d de prednisolona). Além disso, o tempo necessário de tratamento foi de  $4,7 \pm 1,4$  dias para altas doses e de  $8,4 \pm 2,9$  dias para doses convencionais. No entanto, as modalidades de tratamento foram semelhantes

com respeito à taxa de remissão completa (52,6% versus 47,2%) e taxa de remissão persistente (33% versus 25%), com recaída em menos de 6 meses após o tratamento em 22,2% nos pacientes com alta dose de metilprednisolona e 43,7% com uso de corticoide em dose convencional, sem diferença significativa<sup>44</sup>(**B**).

Os efeitos colaterais secundários ao uso de alta dose de metilprednisolona e de corticoide em dose convencional, como aparência cushingoide, miopatia, sangramento gastrointestinal, complicações infecciosas, diabetes e hipertensão são semelhantes<sup>43-45</sup>(**B**) sem necessidade da descontinuação do tratamento<sup>42</sup>(**C**).

**Recomendação:**

O uso de altas doses de metilprednisolona é uma estratégia eficaz no tratamento de adultos com PTI, podendo levar a aumento mais rápido na contagem plaquetária, sem diferenças na manutenção da resposta.

**9. O uso de dexametasona em pulsos é melhor que o uso de prednisona? Qual o esquema de dexametasona mais recomendado?**

No tratamento de pacientes adultos com PTI o uso de doses convencionais de prednisona (1mg/kg/dia por 3 semanas) levou a resposta terapêutica em 59% dos casos<sup>46</sup>(**A**). Já o uso de alta dose de dexametasona na dose de 40 mg/dia por 4 dias associou-se a respostas globais que variaram entre 85,6 a 100% em pelo menos 4 estudos prospectivos abertos com 10, 37, 95 e 125 pacientes, respectivamente<sup>47-49</sup>(**B**). No entanto, apenas 50% dos pacientes sustentam resposta com plaquetas acima de  $50 \times 10^9/L$  após 6 meses do início do tratamento<sup>49</sup>(**B**). O tratamento com alta dose de dexametasona é bem tolerado<sup>47-49</sup>(**B**). Efeitos adversos são encontrados em 2,1% dos casos de PTI em adultos, sendo hipertensão transitória a mais encontrada.

Em um estudo randomizado com 195 pacientes, o tratamento com altas doses de dexametasona (1 ou 2 ciclos de 40 mg/d durante 4 dias) comparado com prednisona (1 mg/kg por 4 semanas) apresentou resposta inicial (82,1% x



67,4%) e resposta completa (50,5% x 26,8% superiores, porém sem diferença na manutenção da resposta (40% x 41,2%)<sup>50</sup>(**B**).

**Recomendação:**

Em adultos com PTI, a dexametasona na dose de 40 mg/dia por 4 dias a cada 14 ou 28 dias por 4 a 6 ciclos é eficaz e bem tolerada, com resultados imediatos superiores ao do tratamento convencional com prednisona 1mg/kg/dia por 4 semanas, sem diferenças na manutenção da resposta.

**10. Quando está indicado a realização de esplenectomia no tratamento da PTI no paciente adulto?**

Pacientes adultos com diagnóstico de PTI resistente ou recorrente, que apresentem presença de trombocitopenia, e ausência de outra causa de trombocitopenia, podem ser submetidos a esplenectomia aberta ou laparoscópica. A comparação entre a esplenectomia laparoscópica e a aberta, nesses pacientes, demonstra aumento do tempo cirúrgico com a laparoscopia, com 9% de conversão para a aberta, mas menor tempo de hospitalização. Há aumento não significativo nas complicações e na mortalidade na técnica aberta. A resposta completa (59%) e parcial são semelhantes na esplenectomia laparoscópica e aberta (27% e 29%, respectivamente). A

necessidade de complementação terapêutica (corticosteroides e outros imunossupressores) também é semelhante entre as duas formas de tratamento<sup>51</sup>(**B**).

Em estudo com pacientes adultos com PTI, foi realizada uma comparação entre o tratamento com prednisona (1 mg/kg via oral) somente, por 6 a 8 semanas (17 pacientes), e o tratamento com esplenectomia (24 pacientes), em pacientes com trombocitopenia recorrente após o tratamento com prednisona. A resposta ao tratamento foi avaliada por estudos de cinética plaquetária, avaliando a vida média plaquetária e produção plaquetária. O tratamento com prednisona e com a esplenectomia aumentam a vida média das plaquetas e a produção plaquetária. Entretanto, somente nos pacientes submetidos à esplenectomia houve normalização da vida média plaquetária<sup>52</sup>(**B**).

Um estudo randomizado com pacientes com PTI recém-diagnosticada, com plaquetas em número  $< 30 \times 10^9/L$  e Rho (D) positiva, comparou a necessidade de esplenectomia em pacientes tratados com prednisona (1 mg/kg/dia) por 14 dias, ou anti-D (3 a 5 mg/dia) associado à prednisona. A esplenectomia foi indicada se ocorrer novo sangramento ou persistência de plaquetopenia ( $< 30 \times 10^9/L$ ). A incidência de esplenectomia foi semelhante no tratamento com prednisona somente (38%) e nos pacientes com associação ao anti-D (42%)<sup>53</sup>(A).

Antes da utilização do corticosteroide, há 50 anos atrás, a esplenectomia era considerada como tratamento primário da trombocitopenia imune, sendo atualmente reservada para os casos que não respondem ao tratamento com corticosteroides ou nos casos que continuam necessitando corticosteroides para sustentar uma contagem plaquetária segura. Em pacientes submetidos à esplenectomia, 88% obtêm resposta completa ou parcial, em seguimento de 2

anos, e de resposta completa de 64%, em seguimento de 7 anos. A recorrência em 3 anos de seguimento é de 15%. A resposta prévia aos corticosteroides ou às imunoglobulinas, antes da recorrência, não predizem a resposta à esplenectomia. As complicações e mortalidade nesses pacientes são devido sobretudo a sangramento (ocorrendo principalmente se nível de plaquetas  $\leq 20 \times 10^9/L$ ), eventos cardiovasculares e infecções<sup>54</sup>(**B**).

Em pacientes com PTI, incluindo trombocitopenia isolada, achados normais em sangue periférico, aspirado normal de medula óssea, ausência de esplenomegalia, tem indicação para esplenectomia por ausência de resposta mantida a corticosteroides, com contagem plaquetária  $\leq 10 \times 10^9/L$ , ou com sangramento ativo e contagem plaquetária  $\leq 30 \times 10^9/L$ . Considerando: resposta completa pré-operatória à terapia farmacológica a contagem plaquetária superior a  $100 \times 10^9/L$  por 3 meses; ausência de resposta a corticosteroides, a contagem plaquetária  $\leq 100 \times 10^9/L$  independente do

tratamento otimizado; e recorrência a ocorrência de trombocitopenia após cessar o uso de corticosteroides, após 2 anos, a taxa de resposta completa após a esplenectomia laparoscópica é de 64%, com refratariedade em 21%, e há recorrência em 15%<sup>55</sup>(**B**).

Em pacientes adultos com PTI o tratamento com esplenectomia aberta ou laparoscópica demonstra tempo operatório maior e tempo de hospitalização menor na técnica laparoscópica. A contagem plaquetária obtida no seguimento é semelhante nas duas técnicas e a recorrência em 28% e 15% dos casos, operados por laparotomia e laparoscopia, respectivamente<sup>56</sup>(**B**).

Em pacientes adultos com PTI de duração de doença de 26 meses na média, submetidos a esplenectomia, podendo estar em uso de diversos tratamentos pré-operatórios, a definição de resposta ou falha terapêutica de curta duração é avaliada principalmente em 4 a 8 semanas, e de falha

terapêutica de longa duração por contagem de plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ . O índice de falha terapêutica de curta e longa duração é de 8,2% e 43,6%, respectivamente<sup>57</sup>(**B**).

Com a definição de PTI como trombocitopenia isolada (contagem plaquetária inferior a  $140 \times 10^9/L$ ) sem outra causa clínica de trombocitopenia, em pacientes apresentando sintomas hemorrágicos (62%), já tratados com corticosteroides (85%) somente, com uma combinação de corticosteroides e imunoglobulina (10%), ou com pulsoterapia de dexametasona, imunoglobulina, ou sulfato de vimblastina somente (5%), e que não responderam ou que apresentaram reação alérgica ou sangramento importante, podem ser submetidos à esplenectomia. Em seguimento médio de 64 meses, 92% dos pacientes submetidos a esplenectomia apresentam resposta completa ou parcial comparado com 30% em pacientes tratados apenas clinicamente, RRA: 62% (NNT: 2)<sup>58</sup>(**B**).

Em pacientes com PTI, tratados com esplenectomia, baseada nestes critérios: (1) falha terapêutica com corticosteroides ou outras medicações; (2) uso prolongado de altas doses de esteroides para manter a contagem plaquetária acima de  $30 \times 10^9/L$ ; (3) recorrência após remissão obtida com o tratamento com esteroides; e (4) contraindicação para uso de esteroide, o seguimento médio de 43 meses demonstra resposta (completa ou parcial) de 80% dos casos, sendo que o nível pós-operatório das plaquetas prediz a resposta, sendo de  $404 \times 10^9/L$  versus  $213 \times 10^9/L$ ,  $p < 0.001$ , nos pacientes que respondem versus aqueles que não respondem<sup>59</sup>(**B**).

Em 167 pacientes adultos com PTI persistente (entre 3 a 12 meses do diagnóstico) ou crônica (12 meses) submetidos à esplenectomia 148 (88,6%) apresentou resposta inicial em média em 1 dia após o procedimento (intervalo de 1 a 54 dias), sendo que 10 (6,5%) perdeu resposta em 2 meses. Após uma mediana de seguimento de 54,3 meses (intervalo 1 a 290 meses), 115 (68,9%)



mantiveram resposta. A mediana para perda da resposta após esplenectomia foi de 8,8 meses (intervalo 1 a 108 meses)<sup>60</sup>(**B**).

**Recomendação:**

Em pacientes adultos com PTI a esplenectomia (aberta ou laparoscópica) está indicada nos pacientes que não responderam ou que recaíram após o tratamento farmacológico com esteroides.

**11. Há evidências de benefício para pacientes com PTI do uso de rituximabe? Em que situação o uso de rituximabe está recomendado?**

Em pacientes adultos com diagnóstico de PTI, sem tratamento anterior, e uma contagem de plaquetas  $\leq 20 \times 10^9/L$ , o tratamento com dexametasona com ou sem rituximabe foi avaliado. Uma dose diária de 40 mg de dexametasona por via oral administrada a todos os pacientes, durante 4 dias consecutivos (dias 1 a 4), foi comparada com a associação de 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximabe por via intravenosa (independentemente da resposta inicial à dexametasona) nos dias 7, 14, 21, e 28. Os resultados indicam aumento na resposta sustentada (avaliada em 6 meses) com a associação do rituximabe em 52% (NNT: 2): 63% vs 36%. Durante a avaliação da resposta precoce (durante o primeiro mês do tratamento), não houve diferença significativa entre pacientes tratados ou não com rituximab. No geral, os tratamentos foram bem tolerados, e nenhuma toxicidade grau 5, hemorragia, ou mortes ocorreram. Os

pacientes com o uso de rituximabe apresentam uma maior incidência de eventos adversos grau 3 a 4 (10% vs. 2%) e relacionados com a droga (4% vs. 0%), mas nenhum aumento significativo de eventos adversos graves (6% vs. 2%)<sup>61</sup>(**A**).

Em pacientes com diagnóstico de PTI, resistentes a um e/ou três diferentes regimes terapêuticos, ou sem tratamento, pode-se comparar o tratamento com dexametasona associado ou não ao rituximabe. Pacientes que receberam 40 mg/dia de dexametasona por via oral, durante 4 dias sucessivos (dias 1-4), e depois nos dias seguintes alterados para administração de prednisona oral, foram comparados com pacientes recebendo rituximabe associado, com infusão intravenosa, numa dose de 100 mg por semana durante 4 doses consecutivas (em dias 7, 14, 21, 28). Os pacientes exibiram diferenças não significativas nas contagens médias de plaquetas no dia 14 ( $205 \pm 148 \times 10^9/L$  no tratamento com rituximabe, e de  $180 \pm 111 \times 10^9/L$  no

tratamento com corticoides). As taxas de resposta global, resposta completa e parcial foram semelhantes em ambos tratamentos (rituximabe versus corticoides) na avaliação feita no dia 28. Um total de 8,1% dos pacientes sofreu ligeira a moderada toxicidade a curto prazo (eventos adversos relacionados com a perfusão, incluindo calafrios, febre e angioedema; hipertensão secundária; hiperglicemia secundária)<sup>62</sup>(A).

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foi realizado para avaliar a eficácia e segurança do rituximab em pacientes adultos portadores de PTI primária previamente tratados com corticoides. Neste estudo era permitido a manutenção da corticoterapia em ambos os grupos. As taxas de resposta global encontradas foram de 81% no braço do rituximabe e 73% no braço do placebo, e de respostas completas de 58% e 50%, respectivamente (diferenças não significativas). As taxas de sangramentos e infecções foram semelhantes em ambos os grupos<sup>63</sup>(A).

Em uma metanálise sobre o tratamento com rituximabe em pacientes adultos portadores de PTI primária, não esplenectomizados, a taxa de resposta global (contagem plaquetária  $> 50 \times 10^9/L$ ) foi de 57% (IC 95%: 48-65) em 1 ano, permanecendo estável. A taxa de resposta completa 150 (contagem plaquetária  $> 150 \times 10^9/L$ ) foi de 36%, e de resposta completa 100 (contagem plaquetária  $> 100 \times 10^9/L$ ) foi de 45,6%. A média de tempo para alcançar uma resposta foi de 6,34 semanas (2,83-9,85), e a de duração do tempo de resposta foi de 49 semanas (17-60)<sup>62</sup>(**B**).

O uso do rituximab em portadores de PTI inicialmente foi feito na dose convencional de  $375\text{mg}/\text{m}^2$ , porém estudos recentes testaram o seu uso em doses alternativas. Em estudo prospectivo incluindo 48 pacientes portadores de PTI primária, o rituximabe foi administrado na dose fixa de 100mg, semanalmente, por 4 semanas. Resposta completa (contagem plaquetária  $> 100 \times 10^9/L$ ) foi alcançada em 39,5% dos pacientes tratados e resposta global

(contagem plaquetária  $> 50 \times 10^9/L$ ) em 60,5% dos pacientes tratados. O tempo médio para alcançar a resposta foi de 35 dias, variando entre 7-112 dias. A sobrevida livre de recaída em 12 e 24 meses foi de 61% e 45%, respectivamente<sup>65</sup>(**B**).

Além do regime de baixas doses, o rituximabe vem sendo testado também na dose fixa de 1000mg no D1 e D15, em esquema semelhante ao uso na artrite reumatoide. Em estudo retrospectivo incluindo 107 pacientes portadores de PTI primária, foi feita a comparação entre os dois regimes de uso do rituximab: um grupo tratado com dose convencional de 375 mg/m<sup>2</sup>, 4 doses semanais, versus um grupo tratado com a dose fixa de 1g no D1 e D15. As taxas de resposta em 12 meses foram de 36% no regime convencional e 50% na dose fixa (diferença não significativa). A ocorrência de efeitos colaterais foi semelhante entre os dois grupos<sup>66</sup>(**B**).

Em um registro multicêntrico prospectivo 248 pacientes portadores de PTI primária foram tratados com rituximabe na dose convencional ou na dose fixa (1g no D1 e D15). A taxa de resposta foi de 61%, não havendo diferenças entre os dois regimes. A resposta sustentada em 24 meses foi de 39%<sup>67</sup>(A).

**Recomendação:**

O uso de rituximabe em pacientes portadores de PTI primária não responsivos a primeira linha de tratamento, pode produzir resposta completa ou parcial a médio prazo. Existem três regimes de doses possíveis no tratamento com rituximabe.

**12. Em relação ao tratamento de segunda linha, há evidências de benefício para pacientes adultos com PTI do uso de dapsona, ou imunoglobulina G (IVIG), ou azatioprina, ou ciclosporina A, ou danazol, ou sulfato de vincristina, ou micofenolato de mofetil?**

### **DAPSONA**

A dapsona na dose de 100mg/d foi usada em 15 pacientes adultos com PTI refratária durante um período de 1-31 meses. A taxa de resposta global encontrada foi de 40%. As características de base pré-tratamento, como sexo, idade, contagem de plaquetas ou a duração da PTI não são correlacionadas com a resposta à dapsona. O efeito adverso mais frequente é relacionado com a dose: anemia hemolítica<sup>68</sup>(C).



Pacientes portadores de PTI apresentando contagem de plaquetas  $<50 \times 10^9/L$  foram tratados com dapsona (75-100 mg por via oral). Um total de 66 pacientes foram incluídos no estudo e 33 deles apresentaram resposta a droga. A duração média do tratamento necessário para se obter uma resposta foi de 21 dias (intervalo de 8-90). O uso de dapsona permaneceu em 60% dos casos por uma média de 12,5 meses (intervalo 1-48). Em 90% dos casos que cessaram o uso houve recorrência da trombocitopenia. Efeitos adversos secundários determinam a cessação do tratamento em 20% dos pacientes<sup>69</sup>(C).

Em um estudo incluindo 8 pacientes corticodependentes a dapsona foi usada na dose de 100 mg/dia até obtenção de resposta, seguido de abstinência da droga, no mínimo, durante quatro semanas, e depois reexposição ao fármaco. Na fase inicial do estudo 7 dos 8 pacientes tratados apresentaram resposta a droga, porém em um deles a resposta foi transitória.

O tempo médio para ocorrência da resposta máxima a droga foi de 5,7 semanas. A reexposição foi realizada em 5 pacientes, todos responsivos, com valores médios da contagem de plaquetas antes e depois da reexposição, de  $32,2 \times 10^9/L$  e  $83 \times 10^9/L$ , respectivamente<sup>70</sup>(C).

Pacientes com PTI primária, com mais de 6 meses de duração e contagem de plaquetas  $<50 \times 10^9/L$  após falha à terapia inicial com prednisolona, foram tratados com dapsona, na dose de 1-2 mg/kg/dia durante pelo menos 3 meses. Um total de 55 adultos foram tratados e a taxa de resposta encontrada nesta população foi de 61,8%. O tempo médio para ocorrência da resposta foi 3,5 meses (intervalo de 1-9). Efeitos adversos graves foram observados em 2% dos casos: hemólise aguda e erupção eritematosa<sup>71</sup>(B).

Em estudo retrospectivo incluindo 52 pacientes corticorefratários ou córtico-dependentes foi realizado tratamento com dapsona 100 mg/dia por via oral durante pelo menos 30 dias consecutivos. Um aumento sustentado do número de plaquetas após o início da dapsona foi observado em 44,2% dos pacientes, enquanto os não-respondedores representaram 55,8%. A taxa de esplenectomia ou algum tratamento adicional após a dapsona ter sido interrompida entre os não respondedores foi de 79,3% em comparação com 0% entre os respondedores. O evento adverso mais comum foi a hemólise sub-clínica. Em 21,16% dos casos, a hemoglobina reduziu mais de 2 g/dl nas primeiras três ou quatro semanas de tratamento. A hemólise reverte após a descontinuação do tratamento e/ou redução da dose<sup>72</sup>(B).

Avaliando-se o efeito de dapsona em 20 pacientes adultos consecutivos, com PTI primária previamente tratados pelo menos com esteróides e rituximabe, foi observada resposta (contagem plaquetária  $>30 \times 10^9/L$ ) e

resposta completa (contagem plaquetária  $>100 \times 10^9/L$ ) de 55% e 20%, respectivamente, e o tempo médio para resposta de 1 mês. Nenhum dos respondedores perderam a resposta durante o tratamento. Nenhum dos pacientes interromperam o tratamento por toxicidade<sup>73</sup>(C).

### **IMUNOGLOBULINA G (IVIG)**

Em estudo com 25 adultos portadores de PTI tratados com IVIG 0,4g/kg por 5 dias todos os pacientes apresentaram uma resposta plaquetária, com tempo para pico da contagem plaquetária variando entre 2-120 dias. A resposta foi transitória em todos os casos. Não houve diferenças em taxas de resposta comparando pacientes previamente esplenectomizados versus não esplenectomizados<sup>74</sup>(B).

Em uma coorte de 22 pacientes, incluindo 16 crianças e 6 adultos, tratados com IVIG na dose de 0,4g/kg por 5 dias, em ciclos repetidos conforme necessidade clínica (queda da contagem plaquetária para valores inferiores a  $20 \times 10^9/L$ ), porém sempre com intervalos superiores a duas semanas entre cada ciclo. Entre os adultos tratados, 3 se tornaram refratários (falha em manter a contagem plaquetária  $> 20 \times 10^9/L$  por um mínimo de 2 semanas)<sup>75</sup>(C).

## **AZATIOPRINA**

Em séries de casos incluindo 22 pacientes portadores de PTI crônica, idade entre 9 e 70 anos, com recorrência pós esplenectomia e/ou resposta inadequada a corticosteróides, tratados com azatioprina (1,0 a 3,2 mg por kg ao dia), em média por 6 meses, 75% apresentam resposta a droga<sup>76-78</sup>(C).

A azatioprina foi usada em estudo incluindo 53 adultos portadores de PTI crônica. Todos os pacientes tinham recebido pelo menos uma forma de terapia (incluindo esplenectomia) e tinham menos de  $50 \times 10^9/L$  plaquetas. Todos os pacientes receberam inicialmente 150 mg/dia de azatioprina, com taxa de resposta global de 64%, incluindo 45% de remissões completas. O tempo médio para atingir a resposta foi de 4 meses. No geral, 40% dos pacientes apresentaram respostas com duração de 1 ano ou mais e 32% com duração de 2 anos ou mais. Eventos adversos foram: leucopenia e aumento das transaminases<sup>79</sup>(C).

Pacientes adultos com PTI foram tratados com alcalóides da vinca (sulfato de vincristina e sulfato de vimblastina), azatioprina e/ou danazol. A azatioprina foi administrada numa dose diária de 150 mg por uma duração média de 6 meses. Entre os pacientes tratados com a azatioprina a taxa de

resposta foi de 45% e de remissão (manutenção da contagem plaquetária  $>100 \times 10^9/L$  por mais de 3 meses sem tratamento) de 9%<sup>80</sup>(C).

## **CICLOSPORINA A**

Pacientes com PTI crônica foram tratados com ciclosporina isoladamente (grupo 1) ou em associação com prednisona (grupo 2). Foram incluídos 10 pacientes em cada grupo, todos corticorefratários e os do grupo 2 eram esplenectomizados. No grupo 1 a ciclosporina oral foi iniciada com a dose de 6 mg/kg/dia (em duas doses), durante pelo menos 4 semanas. No grupo 2 a ciclosporina foi administrada na dose de 5 mg/kg/dia (em duas doses), em combinação com prednisona 0,4 mg/kg/dia. As taxas de resposta encontradas foram de 50% no grupo 1 e 60% no grupo 2. Dentre os pacientes do grupo 1, 9 tiveram que ser submetidos a esplenectomia devido a falha ou intolerância ao

tratamento. O tratamento foi suspenso em 30% dos pacientes devido aos efeitos colaterais. Os efeitos colaterais mais frequentes foram: hipertensão, dor muscular severa e/ou dores de cabeça<sup>81</sup>(C).

Em 12 pacientes portadores de PTI a ciclosporina foi iniciada com uma dose de 5 mg/kg/dia, administrada por via oral, duas vezes por dia. A dose era ajustada depois para manter um nível sérico entre 200-400 ng/mL. A contagem de plaquetas começava a aumentar geralmente na terceira ou quarta semana de tratamento. A taxa de resposta a droga foi de 83,3%. Os efeitos colaterais e outras complicações da ciclosporina são: intolerância transitória e reversível, pequeno aumento no nível de creatinina, hipertensão moderada, fadiga, parestesias, hiperplasia gengival, mialgias, dispepsia, hipertricose e tremor. Estas condições geralmente foram resolvidas espontaneamente ou em resposta a uma redução da dose de ciclosporina<sup>82</sup>(C).



Em estudo incluindo 6 pacientes com PTI refratária, foi realizado tratamento com ciclosporina, em doses entre 200-350mg/d, com manutenção do nível sérico entre 150-250µg/L. Em 50% dos pacientes foi alcançada uma remissão completa, sendo o tratamento com ciclosporina gradualmente descontinuado. Parte desses doentes tiveram recidiva depois, mas responderam a um curso adicional de ciclosporina, atingindo uma segunda resposta completa. O efeito secundário mais frequente foi edema doloroso nas extremidades inferiores<sup>83</sup>(C).

## **DANAZOL**

Os dados coletados de 22 pacientes adultos recebendo terapia com danazol (200 mg 2-4 vezes/dia) para PTI, demonstram que a taxa de resposta global é de 61,4%. Entre respondedores, o tempo para a resposta foi de 2,7 + /

- 3 meses. Os efeitos colaterais foram bem tolerados, sendo o mais frequente o ganho de peso<sup>84</sup>(C).

Em 16 pacientes com PTI crônica, o danazol foi administrado em uma dose diária de 100 mg 3 vezes ao dia. Em 50% dos casos houve aumento na contagem de plaquetas e em 80% dos casos foi observado o desaparecimento de sintomas hemorrágicos. Os efeitos colaterais não foram importantes<sup>85</sup>(C).

O danazol (dosagem de 600 mg/dia durante 3 meses) no tratamento de 10 pacientes com PTI previamente tratados com esteróides e/ou esplenectomizados, produziu aumento transitório do número de plaquetas em apenas 1 paciente. Efeitos colaterais foram observados em 60% dos casos durante o tratamento<sup>86</sup>(C).

Um estudo com 24 pacientes comparou a resposta ao uso do danazol em dose baixa (50 mg / dia) e versus a dose convencional (400 a 800 mg/dia),

sendo que no 1º grupo a dose baixa foi iniciada 1 a 24 meses após a dose convencional ter sido descontinuada; no 2º grupo, pacientes receberam doses baixas imediatamente após as doses convencionais; e no 3º grupo, pacientes foram tratados com doses baixas desde o início. No grupo 1, respostas semelhantes para cada dose foram observadas em 70% dos pacientes. Todos os pacientes do grupo 2 tiveram remissões com doses baixas. No grupo 3, apenas 40% obtiveram resposta. Os efeitos colaterais foram geralmente menos frequentes e graves com doses baixas<sup>87</sup>(C).

Pacientes com PTI crônica refratária foram tratados com danazol na dose fixa de 600 mg por dia, iniciado após a interrupção de outros tratamentos prévios. O estudo incluiu 57 pacientes e o tratamento foi mantido por um período médio de  $17,8 \pm 7,5$  meses, com taxa de resposta global (completa ou parcial) de 67%, sendo 16% dos pacientes com uma resposta completa. A duração média da remissão foi de  $119 \pm 45$  meses (variando de 3 a 182

meses). 46% dos pacientes permaneceram em remissão na média de 70 meses. Assim, a taxa de resposta de 10 anos (resposta completa ou parcial) de danazol terapia foi de 42%. Em 16% interrompeu-se a terapêutica com danazol por causa de efeitos adversos graves, incluindo aumento dos níveis das transaminases, hipertensão intracraniana, erupção cutânea generalizada e rabdomiólise. A maioria dos pacientes tolerou bem o tratamento e 36% teve eventos adversos leves ou moderados: aumento de peso e edema, aumento de transaminases, amenorréia, náusea, hipertensão, diabetes mellitus, cefaléia, flebite, erupções cutâneas e alopecia<sup>88</sup>(C).

Recentemente um estudo retrospectivo incluindo 319 pacientes portadores de PTI crônica reportou o uso de danazol em doses de 200-300mg/d, isoladamente ou em conjunto com prednisona. A taxa de resposta global ao danazol foi de 65%, sendo 63,1% entre os pacientes tratados apenas com danazol. Dentre os pacientes que receberam terapia combinada (danazol

e corticoide) 48,7% foram responsivos e puderam suspender o uso do corticoide. Efeitos colaterais leves ou moderados foram observados em 21,1% dos pacientes e 1,2% dos pacientes tiveram seu tratamento suspenso devido a efeitos adversos<sup>89</sup>**(B)**

## **SULFATO DE VINCRISTINA**

Em um estudo incluindo 8 pacientes portadores de PTI, foi realizado tratamento com sulfato de vincristina EV na dose de 1 mg/semana até completar uma dose total de 4mg. Remissão completa foi observada em 2 pacientes, com de duração de 5 e 20 meses após a terapia; 3 pacientes apresentaram remissão parcial, sendo transitória em 2 destes. Efeitos colaterais (dormência dos dedos e prisão de ventre) foram observados em apenas um paciente<sup>90</sup>**(C)**.

Pacientes adultos com PTI crônica refratária foram tratados com infusões semanais lentas de sulfato de vincristina (0,02-0,04 mg/kg) ou sulfato de vimblastina (0,1-0,2 mg/kg). Resposta foi observada em 60% dos pacientes após 1-8 infusões. Essas respostas eram geralmente curtas, e duraram apenas em 20% dos pacientes após a interrupção da terapia. A eficácia foi comparável entre sulfato de vincristina e sulfato de vimblastina. Efeitos colaterais como neuropatia periférica, alopecia, sintomas gastrointestinais e leucopenia ocorreram em 90% dos pacientes, e exigiu descontinuação da terapia em 20% dos casos<sup>91</sup>(C).

## **MICOFENOLATO DE MOFETIL**

Em estudo incluindo 6 pacientes portadores de PTI foi reportado o uso do micofenolato de mofetil na dose de 500mg duas vezes por dia, e aumentada

para 1g duas vezes por dia depois de 2 semanas. Houve resposta em 80% dos casos. Os efeitos colaterais foram observados em 15% dos casos, sendo de dor de cabeça e dor nas costas, quando na maior dose de 2g/dia, com regressão dos sintomas na redução da dose para 1g/dia<sup>92</sup>(C).

O micofenolato de mofetil na dose de 1,5-2,0 g/dia foi usado no tratamento de 21 pacientes portadores de PTI. A taxa de resposta global foi de 62%, incluindo 24% em resposta completa (contagem plaquetária > 100 x 10<sup>9</sup>/L). As taxas de resposta para doentes com PTI não esplenectomizados e esplenectomizado foram de 64% e 57%, respectivamente (P> 0,05). Entre os respondedores, 39% recidivaram após a redução da dose ou supressão do micofenolato, e 61% tiveram a resposta mantida por uma média de 24 semanas sem a droga. O micofenolato de mofetil foi bem tolerado apenas com casos de náuseas e diarreia leves<sup>93</sup>(C).

Pacientes adultos com PTI refratária foram tratados com micofenolato na dose de 1 g duas vezes por dia por 3 semanas. Dentre os 18 pacientes incluídos no estudo, foi observado resposta em 40% deles, nenhuma sendo resposta completa. Os pacientes que tiveram PTI por um menor período de tempo (<8 anos vs> 8 anos) mostraram uma tendência não significativa para uma melhor taxa de resposta, 55% versus 22% (P = 0,16)<sup>93</sup>(C).

Em estudo retrospectivo incluindo 46 pacientes portadores de PTI primária ou secundária o micofenolato de mofetil foi usado na dose de 1g/d. A taxa de resposta encontrada foi de 52% sendo 33% de respostas completas (contagem plaquetária > 100 x 10<sup>9</sup>/L). Não houve diferença entre respondedores e não respondedores em relação a sexo, idade, tratamentos prévios ou duração da doença. O tratamento foi suspenso em 4 pacientes devido a efeitos adversos, sendo o mais frequente a intolerância gastrointestinal<sup>94</sup>(B).



**Recomendação:**

O uso de dapsona, azatioprina, imunoglobulina, ciclosporina, danazol, sulfato de vincristina ou micofenolato de mofetil em adultos com PTI, tem a demonstração da resposta sustentada com eficácia variada em casuísticas isoladas.

**13. Em pacientes adultos com PTI refratária, há uma contagem plaquetária que indica tratamento mesmo no paciente assintomático (sem sangramento)?**

O risco de sangramento em pacientes com PTI com contagens plaquetárias persistentemente inferiores a  $30 \times 10^9/L$  foi avaliado em uma análise de 17 séries de casos, incluindo 1817 pacientes com PTI e 49 casos de sangramento fatal, em uma exposição estimada de 1258 a 3023 pacientes-ano. A taxa anual de sangramento fatal ajustada pela idade foi de 0,004, 0,012 e 0,130 para os grupos com idade inferior a 40 anos, entre 40 e 60 anos, e acima de 60 respectivamente. A mortalidade em 5 anos foi estimada em 2,2% para pacientes abaixo de 40 anos, e em 47,8% em pacientes acima de 60 anos<sup>95</sup>(B).

Em um estudo subsequente com 152 pacientes adultos com PTI, os riscos hemorrágicos da PTI foram avaliados em uma coorte consecutiva. Em uma mediana de 2 anos após o diagnóstico, 4 pacientes morreram, 2 perderam seguimento, e 12 foram classificados como plaquetopenia secundária. Dos 134 pacientes remanescentes, 85% obtiveram uma resposta de contagem de

plaquetas acima de  $30 \times 10^9/L$  mesmo após a suspensão dos tratamentos. Este grupo apresentou mortalidade semelhante à da população geral. Em contraste, os 12 pacientes (9%) com PTI refratária, definida como contagem de plaquetas abaixo de  $30 \times 10^9/L$  apesar do tratamento para PTI, apresentaram mortalidade 4,2 vezes superior (IC 95% 1,7-10,0), sendo que sangramentos e infecções contribuíram de forma semelhante. Por fim, no grupo de pacientes que necessitaram de tratamento de manutenção, a mortalidade foi muito pouco elevada (RR = 1,8) em relação à população normal, e bem inferior ao grupo definido como refratário<sup>96</sup>(**B**).

**Recomendação:**

Não há uma contagem plaquetária que defina isoladamente a necessidade de tratamento em pacientes com PTI refratária.

**14. Em pacientes com PTI refratária com indicação de tratamento, há benefício de agonistas de trombopoietina (eltrombopag, romiplostim)?**

### **ELTROMBOPAG**

Em um estudo com randomizado controlado com placebo, pacientes com ao menos 18 anos de idade, história de 6 meses de PTI, antecedente de pelo menos um tratamento anterior, e contagem de plaquetas abaixo de  $30 \times 10^9/L$  foram randomizados para tratamento com eltrombopag (nas doses de 30, 50 ou 75mg ao dia) ou placebo durante até 6 semanas. O desfecho primário, uma

contagem de plaquetas de  $50 \times 10^9/L$  ou mais no 43º dia, foi alcançado em 81% dos pacientes com 75 mg de eltrombopag, 70% dos pacientes com 50 mg, e 28% dos pacientes com 30 mg, e 11% dos pacientes no grupo sem tratamento ( $p < 0,001$  para os grupos que receberam 50 mg e 75 mg de eltrombopag). A contagem média de plaquetas em pacientes que continuaram o tratamento foi mantida em  $50 \times 10^9/L$  ou mais, em cada visita subsequente, durante o tratamento nos grupos que receberam 50 mg ou 75 mg de eltrombopag. Entre os pacientes que tinham uma linha de base de contagem de plaquetas de mais de  $15 \times 10^9/L$ , houve uma percentagem substancialmente maior de respondedores em todos os grupos, exceto para o grupo que recebeu 30 mg de eltrombopag. Durante o tratamento com eltrombopag (50 mg ou 75 mg), a incidência de sangramento diminuiu, com uma frequência de eventos hemorrágicos independente do grau e da causa, de 14% nos pacientes do grupo placebo, e de 17%, 7% e 4% nos grupos que receberam 30, 50, e 75 mg

de eltrombopag, respectivamente. A incidência e gravidade das reações adversas foram semelhantes para todos os quatro grupos: leve a moderada dor de cabeça<sup>97</sup>(A).

Em um segundo estudo randomizado controlado por placebo multicêntrico, pacientes com PTI com mais de 18 anos de idade, história de 6 meses de doença, pelo menos um tratamento anterior, e contagem de plaquetas pré-tratamento inferior a  $30 \times 10^9/L$  plaquetas foram randomizados para tratamento convencional da PTI associado a com placebo ou eltrombopag 50 mg uma vez por dia por até 6 semanas. A dose poderia ser elevada para 75mg em pacientes com contagem de plaqueta inferior a  $50 \times 10^9/L$  após 3 semanas de tratamento. O desfecho primário (contagem de plaquetas de  $50 \times 10^9/L$  ou mais) no 43º dia foi atingido por mais pacientes no grupo de eltrombopag do que no grupo placebo (59 % vs 16 %,  $p < 0,0001$ ). A contagem de plaquetas geralmente retornou aos valores basais dentro de 2 semanas

após o final do tratamento. A resposta ao eltrombopag não dependeu do uso de medicamentos concomitantes, da esplenectomia, ou da contagem de plaquetas basal. Significativamente menos pacientes no grupo de eltrombopag apresentaram sintomas de sangramento no 43º dia (39% vs 60%;  $p = 0,029$ ), assim como em qualquer ponto no tempo, durante o curso do tratamento (61% vs 79%;  $p = 0,021$ ). As proporções de pacientes que tiveram um ou mais efeitos adversos durante a fase de tratamento foi de 59% para o grupo de eltrombopag e 37% para os pacientes não tratados. Náuseas e vômitos foram os dois únicos acontecimentos adversos registados em 5% ou mais dos pacientes no grupo de eltrombopag. A frequência de eventos adversos de grau 3-4, durante o tratamento e os efeitos adversos que conduzem à interrupção do tratamento foram semelhantes para ambos os grupos<sup>98</sup>(A).

A eficácia e a segurança de longo prazo do eltrombopag foi avaliada em outro estudo de fase III, controlado por placebo. Pacientes com 18 anos ou

mais de idade e PTI com duração superior a 6 meses, com plaquetas de base inferiores a  $30 \times 10^9/L$ , com pelo menos um tratamento anterior para PTI foram submetidos ao tratamento convencional associado a eltrombopag 50 mg ao dia ou placebo durante 6 meses. O aumento da dose (até um máximo de 75 mg uma vez por dia) foi permitido após o 22º dia para pacientes com contagem de plaquetas inferior a  $50 \times 10^9/L$ . Um aumento significativo da contagem plaquetária foi observado no grupo tratado com eltrombopag em comparação ao placebo, com 79% de resposta em pelo menos um momento do seguimento no grupo tratado versus 28% no grupo placebo. No grupo eltrombopag, a frequência de sangramento foi reduzida em cerca de 50% a partir do 15º dia ao longo dos 6 meses de tratamento, voltando à linha de base após a interrupção do eltrombopag. Náuseas e vômitos foram relatados em pelo menos 5% a mais nos pacientes que receberam eltrombopag. Três pacientes do grupo eltrombopag (2%) apresentaram eventos tromboembólicos,



comparado com nenhum do grupo placebo. Nove (7%) e 2 (3%) dos pacientes dos grupos eltrombopag e placebo respectivamente apresentaram elevações leves de ALT, e cinco (4%) pacientes do grupo eltrombopag apresentaram elevação da bilirrubina total, comparado com nenhum do grupo placebo. Quatro (7%) dos pacientes que receberam placebo apresentaram sangramentos graves, comparados a um (<1%) no grupo eltrombopag<sup>99</sup>(A).

## **ROMIPLOSTIM**

A eficácia e a segurança de romiplostim foi avaliada em dois estudos controlados em pacientes com PTI. No primeiro, 63 pacientes esplenectomizados e 62 pacientes não esplenectomizados foram randomizados para tratamento com injeções semanais de romiplostim ou placebo por 24 semanas, com dose titulada para o objetivo de uma contagem

de plaquetas de  $50 \times 10^9/L$ . O desfecho primário do estudo foi a obtenção de contagem acima de  $50 \times 10^9/L$  por pelo menos 6 das últimas 8 semanas do estudo, e foi alcançado por 16 e 25 dos 42 e 41 pacientes esplenectomizados e não esplenectomizados respectivamente, em comparação a apenas 1 paciente não esplenectomizado do grupo placebo. A frequência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos<sup>100</sup>(A). Além disso, foram observadas melhoras significativas em escores de qualidade de vida nos pacientes tratados com romiplostim<sup>101</sup>(A).

Um segundo estudo, aberto, com duração de 52 semanas, randomizou 234 pacientes adultos com PTI sem esplenectomia prévia para o tratamento convencional ou para o tratamento com injeções semanais com romiplostim. O desfecho primário foi falha terapêutica e necessidade de esplenectomia. Romiplostim foi administrado semanalmente com uma dose inicial de  $3 \mu g/kg$ , aumentada para um máximo de dose de  $10 \mu g/kg$ . O tratamento foi

descontinuado se a contagem de plaquetas se mantivesse abaixo de  $20 \times 10^9/L$  ou menos, durante 4 semanas consecutivas na dose máxima. Entre 2 e 52 semanas, a porcentagem de pacientes com resposta (contagem de plaquetas  $> 50 \times 10^9/L$ ) variou de 71% a 92% no romiplostim e de 26% a 51% no grupo de cuidados convencionais. A dose romiplostim média necessária para manter o número de plaquetas dentro do intervalo desejado ( $50 \times 10^9$  a  $200 \times 10^9/L$ ) manteve-se estável ao longo do tempo, em particular após as primeiras 12 semanas de tratamento. A média ( $\pm$  SE) de dose semanal foi de  $3,9 \pm 2,1 \mu g/kg$ . A incidência de falha do tratamento foi significativamente menor entre os pacientes que receberam romiplostim (11%) do que entre os que receberam o tratamento padrão (30%,  $p < 0,001$ ). A incidência de esplenectomia foi significativamente menor entre os pacientes que receberam romiplostim (9%) do que entre os que receberam o tratamento padrão (36%,  $p < 0,001$ ). Mais de 90% dos pacientes nos dois grupos tiveram pelo menos um

evento adverso durante o período de tratamento, sendo dor de cabeça e fadiga os mais comuns. Eventos adversos graves ocorreram em 23% dos pacientes que receberam romiplostim e em 37% dos pacientes recebendo o padrão de atendimento<sup>102</sup>(A).

Resultados semelhantes foram demonstrados em outro estudo de fase III, randomizado e duplo-cego, que incluiu 22 pacientes japoneses com PTI, com duração de 12 semanas. O desfecho primário, definido como o número de semanas com resposta satisfatória (contagem de plaquetas acima de  $50 \times 10^9/L$ ) foi significativamente maior no grupo tratado com romiplostim do que no grupo placebo (11 x 0 semanas,  $p < 0,0001$ ). A dose média romiplostim imediatamente antes da primeira resposta semanal de plaquetas foi de  $3,2 (\pm 0,4) \mu g / kg$ , independentemente do estado da esplenectomia e do tratamento da PTI concomitante. A incidência de eventos adversos graves foi semelhante. Os eventos adversos que ocorreram em 5% dos pacientes ou mais no grupo

tratado em relação ao controle foram: nasofaringite (41 vs 17%), cefaleia (32 vs 17%), edema periférico (18 vs 0%), dor (14 vs 0%), dor nas extremidades (14 vs 0%), nefrocalcinose (9 vs 0%), lesões de queimadura térmica (9 vs 0%), trombocitopenia (9 vs 0%), e fadiga (9% vs.0), respectivamente<sup>103</sup>(**A**).

Um evento adverso de interesse especial em adultos com trombocitopenia expostos ao romiplostim ou eltrombopag são os eventos tromboembólicos. Em uma análise sistemática que incluiu 15 estudos e 3026 pacientes adultos com plaquetopenia a frequência estimada destes eventos foi de 3,69% (IC 95%: 2,95-4,61%) nos pacientes tratados com um destes agentes, e de 1,46% (IC95%: 0,89-2,40%) nos grupos controles. Estes dois agentes foram associados a um risco relativo de tromboembolismo de 1,81 (IC95%: 1,04-3,14), representando um NNH de 48<sup>104</sup>(**B**).

Recente metanálise avaliou 13 estudos com inclusão de 1126 pacientes adultos e crianças portadores de PTI persistente ou crônica com falha ou recaída após uma ou mais terapias. Em 12 estudos, foram avaliados pacientes com contagem plaquetária abaixo de  $30 \times 10^9/L$  e 1 deles aceitou pacientes com plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ . Foi observado aumento de resposta plaquetária e de resposta duradoura em adultos com razão de risco (RR) de 3,13 (CI95%:1,96-4,99) e 7,45 (CI95%:3,25-17,08), respectivamente. Houve redução da necessidade de terapia de resgate em comparação ao grupo controle RR: 0,5 (CI95%:0,42-0,59) e da incidência de todos os sangramentos RR: 0,8 (CI95%:0,67-0,95) e de sangramentos graves RR: 0,52 (CI95%:0,27-0,99). Com relação aos eventos adversos, a taxa de qualquer evento e eventos graves observada foi semelhante a do grupo controle (RR:1,01, CI95%:0,92-1,10; RR:0,74, CI95%: 0,54-1,01, respectivamente). A resposta plaquetária em pacientes esplenectomizados foi comparável a de não esplenectomizados (RR:

0,84, CI 95%:0,49-1,42), porém a duração da resposta foi menor naqueles submetidos a cirurgia (RR: 0,72 CI95%:0,54-0,92)<sup>105</sup>(**A**).

**Recomendação:**

O uso de agonistas do receptor de trombopoietina no tratamento de PTI em adultos a partir da segunda linha, seja eltrombopag ou romiplostim, produz redução de sangramentos, diminui necessidade de medicação de resgate e eleva contagem plaquetária com sustentação limitada ao período de seu uso. A duração de resposta é maior em pacientes não esplenectomizados.

**15. Em pacientes com PTI refratária com indicação de tratamento, há benefício de uso de quimioterapia combinada, ou imunossupressão contínua, ou alemtuzumab?**

A combinação de quimioterapia foi utilizada para tratar 10 pacientes adultos com trombocitopenia imune refratária à média de 7 terapias anteriores, incluindo corticoesteróides e esplenectomia. Os pacientes receberam 3-8 ciclos de tratamento consistindo em ciclofosfamida e prednisona, combinado com sulfato de vincristina, ou sulfato de vincristina e procarbazina, ou etoposide. Dos pacientes tratados 60% tiveram respostas completas (contagem de plaquetas > 180.000 por milímetro cúbico), dos quais, 70% apresentaram respostas que persistiram por mais de 11, 30, 54, ou 126 meses. Dos pacientes, 20% tiveram respostas parciais (contagem de plaquetas > 50.000



por milímetro cúbico), e as contagens de plaquetas mantiveram-se estáveis durante mais de nove meses após o fim da terapia. E 20% dos pacientes não tiveram resposta. A resposta completa foi associada com um desaparecimento ou diminuição acentuada do nível de plaquetas associado a auto-anticorpos<sup>106</sup>(C).

Pacientes adolescentes com PTI refratária ao tratamento anterior, incluindo a imunoglobulina, corticóides por via intravenosa ou IgG anti-Rh (D), ou esplenectomia, foram tratados com combinação de terapia imunossupressora. A terapia consistiu de doses semanais de sulfato de vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV (dose máxima de 2 mg), dose semanal de metilprednisolona 100 mg/m<sup>2</sup> IV, e ciclosporina 5 mg / kg por via oral, duas vezes ao dia. O sulfato de vincristina e a metilprednisolona foram dadas semanalmente, até a contagem das plaquetas ser maior do que 50.000 / mm<sup>3</sup>, com um mínimo de 2 doses, e com um máximo de 4 doses. A ciclosporina foi

mantida até o número de plaquetas ser normal, durante 3 a 6 meses. Dos pacientes tratados 70% tiveram respostas completas contínuas (contagem de plaquetas normal após a cessação da ciclosporina), em uma mediana de 13 meses desde a conclusão da terapia. 10% dos pacientes tiveram resposta parcial (contagem de plaquetas  $80-120 \times 10^9/L$  sem ciclosporina por 3 meses). Dos pacientes, 20% eram não-respondedores (contagem de plaquetas  $<40 \times 10^9/L$ ), um dos quais teve a terapia interrompida após 2 semanas, devido a neuropatia periférica. O tempo médio de resposta foi de 7 dias<sup>107</sup>(C).

Pacientes adultos com PTI ativa sintomática ou anemia hemolítica autoimune, que já haviam recebido tratamento com pelo menos uma linha de terapia, ou seguido um curso crônico recidivante, foram tratados com Alemtuzumabe em dose fixa de 10 mg por via subcutânea nos dias 1 a 3, e rituximabe na dose de 100 mg por via intravenosa, nos dias 4, 11, 18, e 25. As respostas foram avaliadas a cada semana, durante 1 mês, a cada duas

semanas até aos 6 meses, e depois mensalmente. Os critérios para resposta completa e resposta parcial em pacientes com PTI foram definidos como o número de plaquetas  $> 150 \times 10^9/L$  e  $> 50 \times 10^9/L$ , respectivamente. Dos pacientes com PTI (idade média, 26 anos, variando de 16-71 anos), a duração média da PTI foi de 4 anos, e o número médio de tratamentos anteriores foi de 2,5. Dos pacientes tratados 50% atingiu resposta completa e 50% resposta parcial. A duração média da resposta completa foi de 46 semanas. Febre de grau 1 foi observada em 90% dos pacientes após a administração de alemtuzumabe; não foram relatados eventos adversos com o rituximabe. Os eventos adversos encontrados foram: herpes zoster, infecção urinária, e infecção das vias aéreas superiores, sendo que todos eles tiveram um resultado favorável após receber a terapia antiviral / antibiótico oral<sup>108</sup>(C).

A combinação de terapia imunossupressora foi oferecida a 19 pacientes com uma contagem de plaquetas inferior a  $20 \times 10^9/L$ , que persistiu por pelo

menos 12 meses com uma resposta inadequada ou transitória a múltiplas terapias. Então, adultos com PTI crônica refratária foram tratados com a combinação de azatioprina, micofenolato de mofetil, e ciclosporina. Idade média dos doentes tratados foi de 51 anos, e a contagem basal de plaquetas foi de  $7 \times 10^9/L$ . A duração média da PTI foi de 8 anos e o número médio de tratamentos anteriores foi de 6, incluindo a esplenectomia, prednisona, globulina imune intravenosa, danazol, ciclofosfamida, sulfato de vincristina, azatioprina, e ciclosporina. A maioria dos pacientes (89,5%) tiveram episódios hemorrágicos anteriores, sendo os mais graves: a hemorragia intracerebral, hemorragia vaginal, epistaxe, ou hemorragias mucocutâneas. A combinação de terapia imunossupressora foi administrada por uma mediana de 36 meses e duração de acompanhamento de 47 meses. Dos pacientes tratados, 73,7% obtiveram uma resposta global (contagem de plaquetas acima de  $30 \times 10^9/L$  e duplicação da contagem basal), que durou uma média de 24 meses. Verificou-

se um tempo para resposta de 2 meses, sendo que 68,4% obtiveram uma contagem de plaquetas superior a  $50 \times 10^9/L$  e 57,9% obtiveram uma contagem de plaquetas superior a  $100 \times 10^9/L$ . Entre os respondedores, a contagem média de plaquetas no tratamento foi de  $72 \times 10^9/L$ . Do total de casos, 57,1% tiveram recidiva, dos quais 70% responderam à adição de tratamentos diferentes. Apenas 10% dos pacientes cessaram com todos os medicamentos e permanecem em remissão após 4 e 20 meses de acompanhamento. Foram relatados eventos adversos em 57,9%, incluindo leucopenia moderada transitória, e infecções. Nenhum dos episódios infecciosos foram associados a leucopenia. 20% dos pacientes tiveram toxicidades relacionadas à ciclosporina, incluindo a hipertrofia gengival e tremores reversíveis. Os pacientes com PTI crônica refratária representam menos de 10% dos pacientes com PTI, no entanto, têm uma taxa de mortalidade associada de 10% a 30%, de sangramento, ou, talvez, mais frequentemente, à toxicidade terapêutica. A

terapia imunossupressora com agente único tem sido usada em pacientes com PTI crônica, com sucesso moderado. Há informação de que a azatioprina resulta em pelo menos uma resposta parcial em 66% dos casos. O micofenolato de mofetil também melhora a contagem de plaquetas acima de  $50 \times 10^9 / L$  em 38,9% dos pacientes refratários e em 62% dos pacientes com PTI grave. A ciclosporina tem sido associada com uma resposta de plaquetas em 44% a 75% dos pacientes. A combinação de mofetil, azatioprina e ciclosporina resultou em uma resposta de plaquetas em 73,7% dos pacientes com PTI grave refratária<sup>109</sup>(C).

Estudo fase I-II foi realizado avaliando transplante autólogo de medula óssea com depleção de linfócitos B e T. Foram avaliados 14 pacientes de 17 a 54 anos com PTI há mais de 6 meses sem resposta duradoura após uso de imunoglobulina intravenosa, corticoide e esplenectomia. Todos receberam antes da infusão de medula 4 dias de ciclofosfamida 50mg/Kg/dia. Oito

pacientes (57,1%) apresentaram resposta, sendo 6/14 (42,8%) completa e parcial em 2/14 (14,3%). Os eventos adversos observados foram neutropenia febril responsiva a antibioticoterapia, cistite hemorrágica em 1, sangramento vaginal em 2, hemorragia pelo trato gastrointestinal em 1 e epistaxe em 1<sup>110</sup>(C)

**Recomendação:**

A combinação de imunossupressores deve ser reservada para os casos de PTI crônica grave refratária em adultos.

**16. Em pacientes gestantes com PTI, há uma contagem plaquetária que indica tratamento mesmo em pacientes sem sangramento ativo?**

Em 58 gestantes de  $29,2 \pm 4$  anos, acompanhadas por um período médio de seguimento de 105 meses (5 a 225), com contagem plaquetária menor que  $100 \times 10^9/L$ , com exclusão daquelas com história progressiva de plaquetopenia, hipertensão induzida pela gravidez, coagulação intravascular disseminada, lúpus eritematoso sistêmico, doenças hematológicas ou hepáticas, plaquetopenia induzida por droga, ou infecção viral sistêmica, iniciou-se prednisolona oral 1mg/kg/dia caso as plaquetas estivessem abaixo de  $30$  a  $40 \times 10^9/L$ <sup>111</sup>(**B**).

Estudo retrospectivo de 119 gestações em 92 mulheres grávidas, com média de 29 anos de idade (26 a 32 anos), diagnosticadas com púrpura



trombocitopênica imune (PTI) antes da gestação (69,7%) ou durante a gestação (30,3%), depois de excluídas outras causas de plaquetopenia, avaliou a necessidade de tratamento: 68,9% não necessitaram de terapia medicamentosa, mantendo contagem plaquetária de 32 a 521 x 10<sup>9</sup>/L. As mulheres com diagnóstico prévio de PTI foram menos propensas à necessidade de tratamento para PTI durante a gestação (24,4% vs. 42,1%, p=0,047)<sup>112</sup>(C).

Necessitaram de intervenção médica 31,1% das mulheres para aumento da contagem plaquetária devido ao baixo valor de plaquetas, ou à presença de sinais e sintomas de sangramento, ou à necessidade de intervenções invasivas; com resposta em 46% das gestantes tratadas com corticóide e/ou imunoglobulina G endovenosa e/ou anti-D, sem diferença significativa se o diagnóstico de PTI foi realizado antes ou durante a gestação<sup>112</sup>(C).

**Recomendações:**

Apesar de evidências de recomendações baixas, inicia-se tratamento para gestantes portadoras de PTI diante valores plaquetários menores de  $30$  a  $40 \times 10^9/L$ , ou na vigência de sinais e/ou sintomas de sangramentos, ou na necessidade de intervenções cirúrgicas.

**17. Há evidências de modificações relevantes do risco hemorrágico ao longo de diferentes contagens plaquetárias em pacientes com PTI?**

A contagem plaquetária e a adesão plaquetária estão significativamente associadas com a gravidade do sangramento em pacientes com PTI<sup>113</sup>(**B**).

Pacientes com PTI com contagem média inferior a  $30 \times 10^9/L$  plaquetas apresentam maior risco de sangramento<sup>114,115</sup>(**B**).

Em pacientes adultos com PTI a contagem plaquetária acima de  $70 \times 10^9/L$  demonstra menor risco de sangramento, dispensando tratamento<sup>115</sup>(**B**).

Existe uma correlação inversa entre a contagem plaquetária e o escore de sangramento em pacientes com PTI, especialmente em contagens plaquetárias inferiores a  $30 \times 10^9/L$ . Outros parâmetros com associação com o escore de sangramento são a contagem absoluta da fração de plaquetas imaturas e medidas globais da coagulação por tromboelastometria<sup>116</sup>(**B**).

Na avaliação do risco hemorrágico, além da contagem plaquetária devem ser levados em consideração fatores relacionados ao paciente tais como presença de comorbidades, atividades ocupacionais e estilo de vida, que também podem aumentar o risco de sangramentos<sup>117,118</sup>(**D**). Idade avançada (>

60anos) e antecedente de evento hemorrágico prévio são considerados os dois principais fatores de risco para ocorrência de sangramentos na PTI<sup>115,119</sup>(**B**).

**Recomendação:**

Em adultos com PTI a intensidade do sangramento é inversamente proporcional à contagem plaquetária, sendo que o nível crítico (complicações hemorrágicas maiores) sugerido é de  $30 \times 10^9/L$  plaquetas.

**18. Há uma contagem plaquetária abaixo da qual o paciente com PTI deve ser internado para tratamento? Quais condições clínicas impõem a internação de pacientes com PTI?**

Os eventos mais frequentes que levam os pacientes com PTI crônica a procurar cuidados médicos são: para transfusão sanguínea ou de plaquetas e eventos hemorrágicos (hemoftalmo, hematêmese, equimoses, hemoptise e hematúria), nem sempre levando à hospitalização, que pode ter índices de 50% dos pacientes em cerca de 3 anos de seguimento, sendo responsável por cerca de 90% dos gastos anuais com esses pacientes<sup>120</sup>(**B**).

As causas mais comuns de internação em pacientes com PTI são: distúrbios de coagulação, esplenectomia, hemorragia gastrointestinal,

septicemia, hemorragia intracraniana e epistaxe, sendo que a mortalidade desses pacientes tem seus maiores índices na septicemia e hemorragia intracraniana<sup>121</sup>(B).

Há um risco aumentado de hospitalização por infecção no primeiro ano de seguimento de 10,8% e de 3,5% no segundo ano, sendo a pneumonia e a sepse as principais causas, principalmente devido ao uso de drogas imunossupressoras. Entretanto, os índices de infecção em 5 anos não são diferentes quanto ao nível de contagem plaquetária ( $>$  ou  $<$   $30 \times 10^9/L$ )<sup>3</sup> (B). Em 5 anos de seguimento, episódios de sangramento, com contagem plaquetária inferior a  $30 \times 10^9/L$  são motivos de internação em 80% dos casos de PTI, e o aumento do risco de sangramento é de 2,5%. Os pacientes nos quais a contagem plaquetária é inferior a  $30 \times 10^9/L$  têm um índice cumulativo de episódios de sangramento requerendo internação (diferente de sangramento

intracraniano) de 4,1% comparado com 2,1% nos pacientes com plaquetas acima de  $30 \times 10^9/L$ <sup>122</sup>(**B**).

Quanto à hemorragia intracraniana, a contagem plaquetária menor de  $30 \times 10^9/L$  é parâmetro presente nesta internação e há um aumento no risco de hemorragia em 0,8% quando comparado com população sem trombocitopenia<sup>122</sup>(**B**).

Em dois anos de seguimento a maior parte (80%) das hospitalizações de pacientes com PTI deveu-se a formas graves da doença. Os principais motivos foram principalmente relacionados ao tratamento da trombocitopenia (70% dos casos) e para o tratamento de infecções (10% dos casos). Pensando na mortalidade, relativamente, quanto à forma de apresentação, a trombocitopenia grave tem 1,5 vezes maior mortalidade, em pacientes com sintomas hemorrágicos (1,1 vezes maior), e em pacientes sem resposta ao tratamento

(plaquetas em contagem menor do que  $30 \times 10^9/L$ ) a mortalidade é 4,2 vezes maior<sup>123</sup>(**B**).

**Recomendação:**

Para adultos, a presença de sangramento grave, que coloque a vida em risco, com qualquer contagem de plaquetas é um parâmetro de internação. Não há uma determinação do nível plaquetário que deva indicar uma internação, porém sangramentos graves são mais frequentes quando a contagem plaquetária é inferior a  $30 \times 10^9/L$ . Outras situações clínicas que podem determinar a hospitalização em adultos independente da presença de sangramento são: infecções, sepse, preparo para esplenectomia com profilaxia para infecções e sangramentos.



## **19. Há evidências de critérios clínicos e/ou laboratoriais preditivos da resposta da PTI à realização de esplenectomia?**

Em pacientes com PTI com indicação de esplenectomia (ausência de resposta à dose elevada de prednisona de 60 mg/dia, efeitos adversos à prednisona na dose de 20 a 60 mg/dia ou à combinação com outras medicações) e contagem plaquetária média pré-operatória de  $21 \times 10^9/L$ , a resposta hematológica à esplenectomia é de 71%, tendo os pacientes não respondedores idade significativamente maior do que os respondedores, mas a contagem plaquetária pré-operatória não é preditora de resposta à esplenectomia<sup>124</sup>(B).

Pacientes adultos (idade >17 anos) PTI que receberam imunoglobulina IV (dose de 2 g/kg/dia) e/ou corticosteroides (prednisona 1 mg/kg/dia VO ou metilprednisona 15 mg/kg IV), seguida de esplenectomia, foram seguidos em

média por 42 meses. O tempo entre o diagnóstico e a esplenectomia variou de 3 a 156 meses, sendo em 87% dos casos > 6 meses. A resposta à imunoglobulina IV, corticosteroides e esplenectomia foi de 76%, 69% e 77%, respectivamente. O valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo da resposta à imunoglobulina IV pré-operatório, para a resposta pós-esplenectomia é de 81% e 33%, respectivamente. O valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo da resposta ao corticosteroide pré-operatório, para a resposta pós-esplenectomia é de 81% e 26%, respectivamente. Levando em consideração a imunoglobulina IV e o corticosteroide os valores preditivos positivo e negativo, de resposta pós-esplenectomia são de 86% e 35%, respectivamente<sup>2</sup> (**B**). Neste estudo não houve diferenças na taxa de resposta a esplenectomia entre respondedores e não respondedores à imunoglobulina IV (81% vs 67% p=0.36). Idade, tempo entre diagnóstico e esplenectomia, e

resposta a corticoides também não foram preditivos de resposta a esplenectomia<sup>125</sup>(**B**).

Pacientes com PTI tratados previamente com prednisona na dose de 1 mg/kg/dia, e imunoglobulina IV na dose de 400 mg/ kg/dia, e tratamento de segunda linha (sulfato de vincristina ou sulfato de vimblastina, danazol, azatioprina, ciclofosfamida), com plaquetas no máximo de  $40 \times 10^9/L$ , foram esplenectomizados, atingindo resposta completa em 67,7%, resposta parcial em 10,8% e falha em 21,5%. Na primeira semana pós-esplenectomia 88% dos pacientes apresentaram nível de plaquetas superior a  $100 \times 10^9/L$ , e 84% destes obtêm resposta completa ou parcial. Dos pacientes com plaquetas em nível inferior a  $100 \times 10^9/L$  na primeira semana após a esplenectomia, somente 37% desenvolvem resposta completa ou parcial. O único fator preditor da resposta à esplenectomia foi a resposta inicial a corticoterapia<sup>126</sup>(**B**).

Após falha terapêutica com o uso de corticosteroides em pacientes adultos com PTI crônica (plaquetas  $< 20 \times 10^9/L$  ou sangramento importante de mucosa), os pacientes são tratados com IgG IV pré-operatória e sequencialmente submetidos a esplenectomia. Destes pacientes, 73% apresentam resposta à imunoglobulina IV e 92% respondem à esplenectomia, com resposta sustentada por 2 anos em 60% dos casos. A relação entre a resposta à imunoglobulina IV e a resposta imediata (2 semanas) à esplenectomia não é significativa. Entretanto há uma relação significativa entre a resposta sustentada à esplenectomia (74%) e a resposta à imunoglobulina IV ( $p = 0.001$ ), como também em relação à ausência de resposta à imunoglobulina IV e a resposta à esplenectomia (25%). A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, e o valor preditivo negativo da resposta à imunoglobulina IV, como preditor de resposta à esplenectomia, são 88,6%, 52,2%, 73,8% e 75%, respectivamente. A resposta

sustentada à esplenectomia tem contagem plaquetária pós-operatória significativamente maior em comparação aos pacientes não respondedores ( $401 \times 10^9/L$  vs.  $200 \times 10^9/L$ ;  $p = 0,04$ )<sup>127</sup>(**B**).

Não há correlação entre a resposta ao tratamento prévio com imunoglobulina anti-D IV e imunoglobulina IV, de pacientes adultos com PTI, e a resposta obtida após a esplenectomia, com respostas discrepantes de 50%<sup>128</sup>(**B**).

A esplenectomia realizada em pacientes sem resposta à prednisolona, produz resposta completa e parcial em 48,1% e 21,1%, respectivamente. Os respondedores são significativamente mais jovens e tem contagem plaquetária mínima superior no pré-operatório. Definindo um ponto de corte de dose para prednisolona de 40 mg/dia, verifica-se que os pacientes que necessitam de doses superiores para atingir a contagem mínima plaquetária

pré-operatória tem pior prognóstico na resposta após a esplenectomia. Por semelhante modo, estabelecendo um ponto de corte para a contagem plaquetária de  $50 \times 10^9/L$ , os pacientes que apresentam nível superior nas primeiras 2 semanas de pós-operatório têm prognóstico mais favorável<sup>129</sup>(B).

Pacientes experimentando resposta completa ou parcial à esplenectomia são significativamente mais jovens (idade média de: 51 versus 73 anos,  $p < 0,001$ ), tem maior probabilidade de responder ao corticosteroide (resposta completa ou parcial de 91% vs. 76%,  $p = 0,03$ ), tem maior contagem plaquetária no momento da esplenectomia ( $59 \times 10^9/L$  vs.  $27 \times 10^9/L$ ,  $p = 0,008$ ), e tem contagem plaquetária superior pós-operatória ( $385 \times 10^9/L$  vs.  $135 \times 10^9/L$ ,  $p < 0,001$ ), do que pacientes que não responderam ou tiveram resposta transitória<sup>130</sup>(B).

O diagnóstico de PTI é baseado na presença de trombocitopenia isolada e na exclusão de outras causas de trombocitopenia, sendo que nestes pacientes a contagem plaquetária média no diagnóstico era de  $16 \times 10^9/L$ . Todos os pacientes receberam esteroides como tratamento inicial e 20% imunoglobulina IV antes da esplenectomia. Pacientes que tiveram resposta (completa ou parcial) à esplenectomia eram significativamente mais jovens, não receberam tratamento prévio ou foram tratados apenas com uma medicação, apresentavam contagem plaquetária maior na esplenectomia e no pós-operatório imediato, quando comparados aos pacientes que não obtiveram resposta. Os pacientes recebendo mais de um tratamento antes da esplenectomia ( $< 1$  vs.  $\geq 2$ ;  $p = 0,048$ ), contagem plaquetária menor no momento da esplenectomia ( $18 \times 10^9/L$  vs.  $30 \times 10^9/L$ ,  $p = 0,004$ ) e contagem plaquetária pós esplenectomia menor ( $125 \times 10^9/L$  vs.  $448 \times 10^9/L$ ,  $p < 0,001$ ) foram mais refratários durante o seguimento após a esplenectomia<sup>131</sup>(**B**).

Em estudo com 30 pacientes com PTI, todos os pacientes foram tratados com prednisona na dose inicial de 1 mg/kg/dia por um mês, e depois regulados até a mínima dose para manter as plaquetas em nível  $> 30 \times 10^9/L$ . Aqueles pacientes refratários à terapia com esteroides, com recorrência na redução da dose, intolerantes ao tratamento, grávidas, e com sangramento ativo com plaquetas em nível  $< 30 \times 10^9/L$  foram selecionados para a esplenectomia. No seguimento médio de 24,3 meses a resposta inicial foi de 73,3% (resposta completa em 50%, e resposta parcial em 23%). A resposta pré-operatória ao corticoide está significativamente correlacionada à resposta após a esplenectomia, com aumento da resposta de 35,1% (NNT: 3), quando comparado à resposta da esplenectomia nos pacientes refratários aos esteroides. Pacientes com tempo de duração de doença  $> 12$  meses tem aumento na resposta pós esplenectomia de 39,4% (NNT: 3) em comparação



aos pacientes com duração < 12 meses. Testes de anticorpo antiplaquetário e ANA não estão correlacionados à resposta pós esplenectomia<sup>132</sup>(**B**).

Pacientes adultos com PTI e as seguintes indicações foram submetidos à esplenectomia: falha terapêutica após uma resposta inicial à prednisolona oral (1 mg/kg/dia) ou após dois ou mais cursos de pulso de dexametasona oral em altas doses e/ou imunoglobulina IV, doença dependente de esteroides e trombocitopenia recorrente após período prolongado de remissão ao tratamento de esteroides. Os pacientes foram divididos em três grupos de resposta hematológica:  $\leq 20 \times 10^9/L$  (Grupo I),  $20 \times 10^9/L$  a  $50 \times 10^9/L$  (Grupo II), e  $> 50 \times 10^9/L$  (Grupo III). Fator pré-operatório significativo preditor de refratariedade pós-operatória foi a resistência ao corticosteroide: 92% no Grupo I, 28% no Grupo II, e 38% no Grupo III ( $p = 0.002$ )<sup>133</sup>(**B**).

A esplenectomia na PTI inclui pacientes com ausência de resposta aos corticoides e que requerem corticoides na dose de 10 a 15 mg/dia para manter contagem plaquetária acima de  $30 \times 10^9/L$ . Depois de período de 33 meses, o índice de remissão foi de 89,3%, com resposta completa de 74,8%. Não responderam à cirurgia 10,7% dos pacientes (plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ ). Os fatores correlacionados com a resposta à esplenectomia são: as doses de corticoides para obter plaquetas  $> 50 \times 10^9/L$ , o tratamento recebido (prednisona isolada ou associada com outros tratamentos), e a duração da doença. Na análise multivariada a contagem plaquetária pré-operatória  $> 20 \times 10^9/L$  pode predizer resposta pós operatória<sup>134</sup> **(B)**.

Três variáveis têm valor prognóstico para predizer resposta completa após a esplenectomia em pacientes com PTI: a resposta rápida, na qual a contagem plaquetária aumenta mais de duas vezes com relação à contagem pré-operatória, em 7 dias após a esplenectomia; a recorrência após

tratamento no pré-operatório; e a contagem plaquetária  $> 150 \times 10^9/L$  no pós-operatório<sup>135</sup>(B).

Um mês após a esplenectomia em pacientes com PTI, 81% dos pacientes atingem resposta completa, 12% resposta parcial e 7% sem resposta (plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ ). A média de idade no momento da esplenectomia para os pacientes respondedores é de 30,31 anos, comparado com 58,00 anos nos pacientes sem resposta ( $p < 0,01$ ). A duração da doença é maior nos pacientes sem resposta em comparação com os respondedores (90,80 meses vs. 13,73 meses;  $p < 0,05$ ). A duração do tratamento com corticosteroides também foi maior entre os não respondedores (48,00 meses vs. 8,04 meses;  $p < 0,05$ ). A contagem plaquetária pré-operatória é comparável entre os responsivos e não responsivos. Entretanto, a contagem plaquetária, 6, 12, e 24 meses após a

cirurgia é superior nos pacientes respondedores em comparação aos pacientes sem resposta<sup>136</sup>(**B**).

Entre os fatores que influenciaram a resposta à esplenectomia, em 167 pacientes adultos com PTI persistente ou crônica, com resposta sustentada em 115 (68,9%) por período mediano de 8,8 meses (intervalo 1 a 108 meses), foram sexo feminino ( $p=0,015$ ), PTI corticossensível ( $p=0,043$ ) e número de plaqueta maior no momento da esplenectomia foram significativos<sup>137</sup>(**B**).

**Recomendação:**

Idade, o nível plaquetário pré-operatório, pós-operatório imediato, a resposta prévia aos corticosteróides e imunoglobulina IV pré-operatória, e o tempo entre o diagnóstico e a esplenectomia são fatores prognósticos possíveis de resposta à esplenectomia.

**20. Há indicação de vacinação em pacientes que serão submetidos à esplenectomia? Quais vacinas estão indicadas?**

Adultos esplenectomizados receberam a vacina pneumocócica, contendo 23 sorotipos pneumocócicos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F), com resposta sorológica significativa pós-operatória, em todas as indicações de esplenectomia, incluindo linfoma, anemia hemolítica autoimune, PTI e trauma<sup>138</sup>(C).

Em adultos esplenectomizados (60% por linfomas, 8% de anemia hemolítica e 30% por púrpura trombocitopênica imune), 84% foram imunizados

antes da cirurgia com vacina pneumocócica 14-valente, contendo 25 sorotipos pneumocócicos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F. O nível de anticorpos anti-pneumocócicos após a esplenectomia demonstraram 28% de fracos respondedores (sem aumento de anticorpos em 1 ano). Apesar dos demais pacientes responderem à vacina, o nível de anticorpos reduziu em 1 ano ( $< 0,7$  unidades) em 10% dos respondedores, os quais foram revacinados. Os pacientes respondedores fracos não obtiveram resposta sorológica à revacinação. Durante o seguimento, a ocorrência de infecção pneumocócica (pneumonias) foi de 10%, sendo todos os casos em pacientes não respondedores à vacina (risco de 3,2% em 156 pessoas-ano)<sup>139</sup>(B).

A primeira linha de tratamento para os pacientes com PTI é medicamentosa e aqueles que não responderam aos esteroides com ou sem imunoglobulina IV por um período de 3 meses foram submetidos a

esplenectomia. Esses pacientes adultos foram vacinados 8 dias antes da cirurgia com vacina polissacarídea 23-valente contra *Streptococcus pneumoniae* e vacina contra *Haemophilus influenzae type B*. A morbidade global desses pacientes foi de 9%, com resposta de 100%, sem sangramento ou infecção, no seguimento de 427 dias<sup>140</sup>(C).

As indicações para esplenectomia em pacientes com mais de 16 anos foram: (1) neoplasias sólidas; (2) neoplasias hematológicas; (3) doenças hematológicas (anemias hemolíticas e aplástica, trombocitopatias); (4) trauma. Os pacientes foram submetidos à vacina pneumocócica valente-23. Uma resposta foi definida como aumento nos títulos de IgG pneumococo específicas > 395 U/ml. A proporção de pacientes com resposta foi de 70% dos casos. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os respondedores à vacinação primária ou revacinação (70,6% versus 63,6%,  $p = 0.73$ ). O OR de não resposta à vacinação em pacientes imunossuprimidos comparado com não

imunossuprimidos foi 3,187 (95%IC 1,04–9,73). O OR de não resposta à vacinação em pacientes com neoplasia hematológica comparado com pacientes com doenças hematológicas não malignas foi de 7,37 (95%IC 1,71–31,7)<sup>141</sup>(B).

Em indivíduos adultos esplenectomizados recebendo uma dose de vacina conjugada meningocócica do sorogrupo C, em comparação com pacientes não esplenectomizados vacinados, revelam títulos médios protetores (IgG sorogrupo C específica) significativamente menores (157,8 vs. 1.448,2;  $p = 0,001$ ), com redução de 83% em comparação aos pacientes não esplenectomizados. Entretanto, 80% dos pacientes esplenectomizados atingiram um título protetor  $\geq 8$  no seguimento. Os pacientes (20%) que não alcançaram título  $\geq 8$ , receberam uma segunda dose de vacina, revelando resposta em 61% dos casos. No total, 93% dos pacientes esplenectomizados alcançam título protetor  $>8$  após a vacinação contra meningococo<sup>142</sup>(B).



Em pacientes esplenectomizados por diversas indicações, há ocorrência de infecções invasivas em 3,2% dos casos, com mortalidade global de 1,4%. O tempo médio de seguimento foi de 6,9 anos, sendo 48,3% crianças (idade menor de 16 anos) e 51,7% adultos. A incidência de infecção entre crianças e adultos é semelhante, mas a mortalidade é superior nas crianças (1,7%) vs. adultos (1,3%) ( $p < 0.001$ ). A incidência de infecção é maior entre os pacientes com talassemia maior (8,2%) e anemia falciforme (7,3%) ( $p < 0.01$ ). A menor incidência de infecção ocorre em pacientes submetidos à esplenectomia por púrpura trombocitopênica imune (2,1%) e trauma (2,3%). A maior mortalidade foi observada entre os pacientes com talassemia maior (5,1%) e anemia falciforme (4,8%) ( $p < 0.01$ ). A menor mortalidade foi observada entre os pacientes esplenectomizados por trauma (1,1%), PTI (1,2%), e esferocitose (1,3%) ( $p < 0.00001$ ). A incidência de sepse foi maior entre crianças com talassemia maior (11,6%) e anemia falciforme (8,9%) ( $p < 0.01$ ), e em adultos

7,4% e 6,4%, respectivamente ( $p < 0.01$ ). A pneumonia estreptocócica foi responsável pela maioria das infecções (66%) com 55,3% de mortalidade. A maior mortalidade, entretanto, foi atribuída a bactérias gram negativas (62%), e *N. meningitidis* (58,8%) ( $p = 0.017$ )<sup>143</sup>(B).

Indivíduos sem baço (crianças ou adultos) foram imunizados previamente com vacina pneumocócica pentavalente-23 (97,3% dos casos), um total de 82% recebeu vacina contra *Haemophilus*, 62% foram vacinados contra *Neisseria meningitidis*. Todos os pacientes receberam vacina pneumocócica pentavalente-7. Após a esplenectomia ocorreram 5% de infecções pneumocócicas invasivas. Elevadas concentrações de IgG sorotipo específica foram observadas pré vacina pneumocócica pentavalente-7, com aumento significativo nas concentrações médias de sorotipos pneumocócicos pentavalentes-7. Nenhum aumento significativo foi observado após a vacina pneumocócica pentavalente-23. Indivíduos sem baço responderam bem à

vacina pentavalente-7, mas níveis de proteção suficientes foram identificados nesses pacientes após a vacinação pneumocócica pentavalente-23<sup>144</sup>(C).

Pacientes submetidos à esplenectomia por trombocitopenia immune (PTI), doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, anemia hemolítica, ou hipersplenismo. A vacina conjugada heptavalente pneumocócica foi usada inicialmente e depois a pneumocócica valente-23 para imunizar esses pacientes. A vacina da influenza é a trivalente inativada. Dos pacientes, 72% são adultos com mais de 18 anos, e 28% crianças. O diagnóstico hematológico mais comum foi o hipersplenismo (78% crianças, 44% adultos) seguido da PTI (11% crianças, 23% adultos). A esplenectomia foi a indicação mais comum realizada para a PTI (4,04 esplenectomias/1.000 pessoas anos). A imunização contra *Streptococcus pneumoniae* foi realizada em 16,5% dos pacientes esplenectomizados. A imunização para Influenza foi realizada em 53,1% desses pacientes. Os episódios de infecção são mais frequentes nos pacientes

esplenectomizados do que nos não esplenectomizados (151 visitas/100 pessoas-anos vs. 120 visitas/100 pessoas-anos;  $p < 0,0001$ ). Entre os pacientes esplenectomizados, a imunização pneumocócica foi associada a redução de risco de morte, quando o efeito da vacina contra Influenza não foi considerado. Entretanto, nenhum benefício com a vacina pneumocócica foi observado com a análise ajustada com o efeito da vacina contra influenza. O risco de morte foi reduzido entre os pacientes esplenectomizados que receberam uma vacina para influenza<sup>145</sup>(B).

A resposta imune, de pacientes esplenectomizados e com asplenia congênita (adultos e crianças), à vacina conjugada para *Haemophilus influenzae tipo-b*, demonstra que, antes da vacinação, a concentração média de anticorpos era de 3,21 µg/ml, e que após a vacinação esta se eleva significativamente para 6,78 µg/ml. Após 4,5 anos após a vacinação, a concentração de anticorpos é semelhante à de crianças não vacinadas<sup>146</sup>(B).

Podemos comparar pacientes (crianças ou adultos) esplenectomizados que receberam a vacina contra pneumococo e que desenvolveram infecções pneumocócicas graves, com pacientes não esplenectomizados vacinados e que também desenvolveram infecções pneumocócicas graves. As principais indicações de esplenectomia foram: doença de Hodgkin; PTI; anemia hemolítica; e trauma. Dos pacientes esplenectomizados, 50% tiveram sepse pneumocócica, 25% meningite pneumocócica e 25% ambas. Todos os pacientes receberam vacina contendo antígeno pneumocócico 12 ou 14. Dos pneumococos isolados nos pacientes com infecção 70% eram dos tipos incluídos na vacina. Os sorotipos mais comuns eram 6A, 14, 19F e 23F, enquanto nos 30% de infecções em sorotipos não incluídos na vacina, era o sorotipo 22F. O intervalo médio entre a vacinação e a infecção pneumocócica foi de 10 meses para os sorotipos incluídos na vacina e de 6,7 meses para os sorotipos não incluídos. Comparativamente, em pacientes não

esplenectomizados que receberam vacina pneumocócica prévia, 60% apresentaram pneumonia por *Streptococcus pneumoniae*, 30% com sepse e 10% com meningite. Todos os pacientes haviam sido vacinados com vacina 12 ou 14 valente, sendo o pneumococo isolado do tipo vacinal em 65% dos casos e de sorotipos não incluídos na vacina, em 35% dos casos. Os sorotipos mais comuns relacionados à vacina isolados foram o 6A, 19F, e 23F, e os isolados sem relação com a vacina foram o 6B e 19A. O intervalo médio da vacinação à infecção pneumocócica foi de 7,4 meses<sup>147</sup>(B).

Dos adultos que receberam vacinação pneumocócica, em relação à esplenectomia, 50% foi vacinado até 5 anos, e 50% entre 5 e 10 anos. Das crianças que receberam vacinação pneumocócica, em relação à esplenectomia, 30% foi vacinado até 5 anos, necessitando re-vacinação em 20% dos casos, e 70% entre 5 e 10 anos, necessitando re-vacinação em 63% dos casos. Dos pacientes que receberam vacinação pneumocócica 52%

tiveram um nível protetor presumido de anticorpos. O intervalo médio entre a esplenectomia e a vacinação pneumocócica foi de  $23\pm 8$  dias quando ministrado antes da esplenectomia e  $78\pm 3$  dias quando ministrado após a esplenectomia<sup>148</sup>(B).

**Recomendação:**

Devido ao risco aumentado de infecções por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* em pacientes (crianças ou adultos) esplenectomizados, a vacinação contra estes agentes infecciosos está indicada, devendo ser realizada antes da esplenectomia. A vacinação contra *Streptococcus pneumoniae* não é 100% eficaz na proteção contra infecções por todos os sorotipos.

**21. Há evidências do benefício da realização de transplante de medula óssea (TMO) em pacientes adultos com PTI refratária? Em que situações o TMO pode ser considerado alternativa terapêutica para PTI refratária?**

Pacientes com citopenia auto-imune refratária, receberam transplante autólogo ou alogênico a fim de modificar o curso da doença. Os pacientes foram seguidos durante, pelo menos, três meses após o transplante. Estes pacientes receberam 38 transplantes, um paciente foi submetido a mobilização para transplante autólogo sem receber um transplante, após uma resposta completa, três pacientes foram submetidos a um segundo transplante alogênico depois de ter falhado o autólogo. Transplantes autólogos foram para 26 e alogênico de 9 pacientes. Os pacientes tiveram como indicação várias



citopenias hematológicas autoimunes, como anemia hemolítica (autólogo: 5; alogênico: 2), síndrome de Evans (autólogo: 2; alogênico: 5); PTI (autólogo: 12), aplasia pura de hemácias (autólogo: 4; alogênico: 1), aplasia pura de leucócitos (autólogo: 1; alogênico: 1) e púrpura trombocitopênica trombótica (autólogo: 3). Houve diferenças importantes entre os pacientes selecionados para o transplante autólogo e alogênico. Os receptores de transplantes autólogos eram mais velhos (média de idade: 31 anos, variando de 4-48 anos) do que receptores de transplante alogênico (média: 14 anos; 2-57 anos) e tinha a doença de maior duração 83 (3-299) meses versus 16 (2-119) meses. Todos os pacientes foram submetidos a vários tratamentos prévios, sem resposta. Resultados de contagens de sangue periférico foram coletados em 1, 3, 6, 12 meses após o transplante e anualmente. A remissão completa foi definida como a normalização da contagem sanguínea [hemoglobina (Hb) > 12 g / dl, neutrófilos >  $1,5 \times 10^9/L$ , plaquetas >  $150 \times 10^9/L$ ]; remissão parcial foi uma

melhoria para níveis superiores a 8 g / dl para Hb,  $50 \times 10^9/L$  para plaquetas e  $0,5 \times 10^9/L$  para neutrófilos. Sobrevida livre de progressão foi definida como a probabilidade de estar vivo sem progressão da doença. A mortalidade foi definida como morte por qualquer causa. A mortalidade relacionada com o tratamento foi definida como morte sem progressão da doença. Por causa da dificuldade em avaliar se a morte devido a complicações hemorrágicas em pacientes com trombocitopenia deve ser atribuída à doença subjacente ou ao tratamento, estes eventos foram contados como mortalidade relacionada ao tratamento. Dos receptores de transplantes autólogos, 10% morreram de complicações relacionadas ao tratamento (pacientes com PTI morreram de hemorragia cerebral e de septicemia). Dos pacientes mobilizados para transplantes autólogos 30% não mostraram nenhuma evidência de resposta, 10% morreram de complicações relacionadas ao tratamento, 20% tiveram uma resposta transitória e 35% tiveram uma resposta contínua após o transplante.

Entre os receptores de transplantes alogênicos, 50% tiveram uma resposta contínua. Dos pacientes que não responderam ou que recidivaram após o transplante autólogo 40% sofreram um transplante alogênico. Probabilidades de sobrevida global em pacientes receptores de transplante autólogo foram  $84 \pm 15\%$ , e  $78 \pm 28\%$  em receptores de alotransplante em 5 anos. Probabilidade PFS em receptores de transplante autólogo foi de  $45 \pm 21\%$ , e  $78 \pm 28\%$  em receptores de alotransplante<sup>149</sup>(C).

Estudo fase I-II foi realizado avaliando transplante autólogo de medula óssea com depleção de linfócitos B e T. Foram avaliados 14 pacientes de 17 a 54 anos com PTI há mais de 6 meses sem resposta duradoura após uso de imunoglobulina intravenosa, corticoide e esplenectomia. Todos receberam antes da infusão de medula ciclofosfamida 50mg/Kg/dia por 4 dias. Oito pacientes (57,1%) apresentaram resposta, sendo 6/14 (42,8%) completa e parcial em 2/14 (14,3%). Os eventos adversos observados foram neutropenia

febril responsiva a antibioticoterapia em todos os pacientes, cistite hemorrágica em 1, sangramento vaginal em 2, hemorragia pelo trato gastrointestinal em 1 e epistaxe em 1<sup>150</sup>(C).

**Recomendação:**

Apesar do transplante de medula alogênico ou autólogo ter sido realizado como opção terapêutica em citopenias autoimunes, seu uso não foi devidamente estudado em populações específicas com púrpura trombocitopênica imune refratária, que permitam sua recomendação.

**22. Em pacientes gestantes com PTI, há uma contagem plaquetária segura para o parto vaginal ou cesárea?**

Em estudo retrospectivo foram avaliadas 119 gestações em 92 mulheres grávidas, com média de 29 anos de idade (26 a 32 anos), diagnosticadas com púrpura trombocitopênica imune (PTI) antes da gestação (69,7%) ou durante a gestação (30,3%), depois de excluídas outras causas de plaquetopenia. Foram avaliadas quanto à contagem plaquetária no momento do parto e a média das plaquetas foi de  $85 \times 10^9/L$  (61 a  $104 \times 10^9/L$ ), com 6,4% com contagem inferior a  $20 \times 10^9/L$ , e 9,1% com contagem entre 20 e  $49 \times 10^9/L$  <sup>151</sup>(C).

Das 119 gestações, 82,4% foram partos por via vaginal e 17,6% cesáreas, cuja contagem média de plaquetas foi de  $88 \times 10^9/L$  (63 -  $105 \times 10^9/L$ )

e de  $75 \times 10^9/L$  ( $54 - 100 \times 10^9/L$ ), respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0,16$ )<sup>151</sup>(**C**).

As complicações hemorrágicas foram raras e não se relacionaram com o grau de trombocitopenia. A contagem média de plaquetas para gestantes com diagnóstico prévio de PTI foi de  $94 \times 10^9/L$  em comparação com  $69,5 \times 10^9/L$  no grupo sem diagnóstico prévio ( $p=0,003$ )<sup>151</sup>(**C**).

Outro estudo retrospectivo avaliou o tipo de parto realizado e as complicações do pós-operatório em 30 mulheres gestantes, com média de 28 anos de idade (18 a 41 anos), portadoras de PTI, excluída trombocitopenia incidental ou gestacional, diagnosticadas durante a gravidez<sup>152</sup>(**B**).

Dos 30 partos, 37% foram vaginal, 42% foram cesáreas eletivas por razões hematológicas e 21% foram cesáreas justificadas por razões obstétricas, sendo que 26,3% das mulheres que realizaram parto vaginal e

27,2% das que realizaram parto cesárea, apresentaram hemorragias graves com necessidades transfusionais, sem diferença significativa entre os grupos de comparação<sup>152</sup>(**B**).

**Recomendações:**

Não há evidências consistentes da contagem plaquetária segura para realização de parto cesárea ou vaginal. No entanto, não há diferença significativa entre as complicações relacionadas à plaquetopenia para os dois tipos de partos.



**23. Em pacientes gestantes com PTI, há uma contagem plaquetária que permita anestesia espinhal?**

Gestantes com contagem plaquetária menor que  $100 \times 10^9/L$ , não pré-eclâmptica, foram analisadas quanto ao número de plaquetas no dia do parto, quanto à técnica anestésica (peridural, subaracnoidea, geral ou ausência de anestesia) e o tipo de parto (vaginal ou cesárea)<sup>153</sup>(C).

Das 75 pacientes avaliadas, a etiologia da trombocitopenia incluiu 65,3% de trombocitopenia imune (PTI), 26,6% de trombocitopenia gestacional (TG) e 8,1% de outras causas (cirrose hepática, hemoglobinúria paroxística noturna, síndrome antifosfolípide ou sem diagnóstico)<sup>153</sup>(C).

Das mulheres com 80 a 99 x  $10^9/L$  plaquetas, 91,9% realizaram anestesia regional (espinhal ou epidural); as com 50 a 79 x  $10^9/L$  plaquetas,

48,1% realizaram anestesia regional e nenhuma gestante com menos de  $50 \times 10^9/L$  plaquetas realizou este tipo de anestesia para realização do parto<sup>153</sup>(C).

Realizou parto cesárea 40% das mulheres e 60% parto vaginal. Não houve complicações relacionadas à anestesia, como déficits neurológicos ou paralisias. Este estudo sugere que em pacientes com PTI, sem sangramentos ou outras coagulopatias, pode-se considerar seguro  $\geq 50 \times 10^9/L$  plaquetas<sup>153</sup>(C).

Foram avaliadas 30 mulheres, gestantes, com contagem plaquetária no momento do parto menor que  $100 \times 10^9/L$  (69 a  $98 \times 10^9/L$ ), que realizaram anestesia regional, com diagnóstico de trombocitopenia gestacional (66%), pré-eclampsia (20%), PTI (10%) ou infecção (3,4%) e nenhuma das mulheres apresentou complicações neurológicas<sup>154</sup>(C).

Em um coorte de 2929 mulheres grávidas, 24 (0,8%) apresentaram contagem de plaqueta menor que  $100 \times 10^9/L$ , variando entre 18 a  $99 \times 10^9/L$ , decorrente de pré-eclampsia, associada a aborto, trombocitopenia de origem desconhecida, sendo que duas tiveram a plaquetopenia decorrente de PTI com contagem de plaquetas antes do parto de 18 e  $32 \times 10^9/L$ . As pacientes com PTI evoluíram para parto vaginal e apenas uma recebeu anestesia epidural. Considerando-se todos os diagnósticos de trombocitopenia entre as 24 pacientes, apenas 10 (42%) receberam transfusão de concentrado de plaquetas antes do procedimento cirúrgico<sup>155</sup>(C).

**Recomendações:**

Não há evidências consistentes da contagem plaquetária segura para realização de anestesia espinhal, porém sugere-se que o limite seguro seja acima de  $50 \times 10^9/L$  plaquetas para as pacientes com contagem estável, sem eclâmpsia e sem história de sangramento.

## REFERÊNCIAS

1. 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;113:2386-93. PMID: 19005182.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. *Blood* 2011;117:4190-207. PMID: 21325604.
3. Biino G, Gasparini P, D'Adamo P, Ciullo M, Nutile T, Toniolo D, et al. Influence of age, sex and ethnicity on platelet count in five Italian geographic isolates: mild thrombocytopenia may be physiological. *British journal of haematology*. 2012 May;157(3):384-7. PMID: 22171955
4. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered

borderline thrombocytopenia. PLoS medicine. 2006 Mar;3(3):e24. PMID: PMC1326262

5. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008;93:98-103. PMID: 18166791.
6. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from literature analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5 Suppl):653-6. PMID: 16933241.
7. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86. PMID: 19846889.
8. Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:73-6. PMID: 11991243.

9. Mak YK, Yu PH, Chan CH, Chu YC. The management of isolated thrombocytopenia in Chinese adults: does bone marrow examination have a role at presentation? Clin Lab Haematol 2000;22:355-8. PMID: 11318802.
10. Westerman DA, Grigg AP. The diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: does bone marrow biopsy have a place? Med J Aust 1999;170:216-7. PMID: 10092918.
11. Cirasino L, Robino AM, Cattaneo M, Pioltelli PE, Pogliani EM, Morra E, et al. Reviewed diagnosis of primary and secondary immune thrombocytopenic purpura in 79 adult patients hospitalized in 2000-2002. Blood Coagul Fibrinolysis 2011;22:1-6. PMID: 20962625.
12. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009 Jun 25;113(26):6511-21. PubMed PMID: 19395674; PubMed Central PMCID: PMC2710913.
13. van Schalkwyk WA, Opie J, Novitzky N. The diagnostic utility of bone marrow biopsies performed for the investigation of fever and/or cytopenias in HIV-infected adults at Groote Schuur Hospital, Western Cape, South Africa. Int J Lab Hematol 2011;33:258-66. PMID: 21118385.

- 14.** Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, Pietz K, Henderson L, Giordano TP, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120,908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 2009;169:357-63. PMID: 19237719.
- 15.** Rajan SK, Espina BM, Liebman HA. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005;129:818-24. PMID: 15953010.
- 16.** DiMaggio D, Anderson A, Bussel JB. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol* 2009;146:104-12. PMID: 19438507.
- 17.** Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG, Crowther MA. Platelet count response to H. pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: a systematic review. *Haematologica*. 2009 Jun;94(6):850-6. PubMed PMID: 19483158; PubMed Central PMCID: PMC2688577.
- 18.** Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic



purpura: a systematic review. *Blood*. 2009 Feb 5;113(6):1231-40. PubMed PMID: 18945961.

- 19.** Rocha AM, Souza C, Melo FF, Clementino NC, Marino MC, Rocha GA, Queiroz DM. Cytokine profile of patients with chronic immune thrombocytopenia affects platelet count recovery after *Helicobacter pylori* eradication. *Br J Haematol*. 2015 Feb;168(3):421-8. doi: 10.1111/bjh.13141. PMID: 25257094
- 20.** Dasanu CA, Codreanu I. Isolated thrombocytopenia: should we routinely screen for antiphospholipid antibodies? *Conn Med* 2011;75:281-4. PMID: 21678840.
- 21.** Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Inrator L, Bierling P, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2008;142:638-43. PMID: 18510681.
- 22.** Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, Olivieri M, Zaccari G, Gandolfo GM, Galli M, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1994 Dec 15;84(12):4203-8. PubMed PMID: 7994034.

- 23.** Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica*. 2011 May;96(5):752-61. doi: 10.3324/haematol.2010.036152. Review. PubMed PMID: 21242190; PubMed Central PMCID: PMC3084923
- 24.** Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2014 Nov;89(11):1055-62. doi: 10.1002/ajh.23785. Review. PubMed PMID: 24912821.
- 25.** Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, Baumann T, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*. 2010 Dec 2;116(23):4771–4776.
- 26.** Fallah M, Liu X, Ji J, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):2025-30. doi: 10.1093/annonc/mdu365.
- 27.** Kwon JY, Shin JC, Lee JW, Lee JK, Kim SP, Rha JG. Predictors of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women presenting with

thrombocytopenia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 Feb;96(2):85-8. Epub 2007 Jan 18. PMID: 17239378.

28. Stella CL, Dacus J, Guzman E, Dhillon P, Coppage K, How H, Sibai B. The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Apr;200(4):381.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.10.037. Epub 2008 Dec 25. PubMed [citation] PMID: 19110215.
29. Belkin A, Levy A, Sheiner E. Perinatal outcomes and complications of pregnancy in women with immune thrombocytopenic purpura. *J Matern Fetal Neonatal ed.* 2009 Nov;22(11):1081-5. doi: 10.3109/14767050903029592. PMID: 19900049.
30. 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;113:2386-93. PMID: 19005182.
31. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology

2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207. PMID: 21325604.

- 32.** Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008;93:98-103. PMID: 18166791.
- 33.** 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;113:2386-93. PMID: 19005182.
- 34.** Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol* 2008;143:16-26. PMID: 18573111.
- 35.** Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005; 90:829-32.

- 36.** Daou S, Federici L, Zimmer J, Maloisel F, Serraj K, Andrès E. Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients: a study of 47 cases from a single reference center. *Eur J Intern Med* 2008; 19:447-51.
- 37.** Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008; 100:762-5.
- 38.** Spahr JE, Rodgers GM. Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol.* 2008 Feb;83(2):122-5. PMID: 17874448
- 39.** Bavunoğlu I, Eşkazan AE, Ar MC, Cengiz M, Yavuzer S, Salihoğlu A, Öngören Ş, Tunçkale A, Soysal T. Treatment of patients with immune thrombocytopenia admitted to the emergency room. *Int J Hematol.* 2016 Aug;104(2):216-22. doi: 10.1007/s12185-016-2003-5. PubMed PMID: 27129318.
- 40.** Zhou Z, Qiao Z, Li H, Luo N, Zhang X, Xue F, Yang R. Different dosages of intravenous immunoglobulin (IVIg) in treating imune thrombocytopenia

with long-term follow-up of three years: Results of a prospective study including 167 cases. *Autoimmunity*. 2016;49(1):50-7. PMID: 26525513

41. George JN, Raskob GE, Vesely SK, Moore D Jr, Lyons RM, Cobos E, Towell BL, Klug P, Guthrie TH. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *Am J Hematol*. 2003; 74:161-9.
42. Kuku I, Aydogdu I, Kaya E, Ali Erkurt M, Dikilitas M, Baydar M, et al. The early and long-term results of oral high-dose methylprednisolone treatment in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2005 Mar;74(3):271-2. Erratum in: *Eur J Haematol*. 2005 Aug;75(2):183. PMID: 15693800.
43. Bilgir O, Bilgir F, Kebapcilar L, Bozkaya G, Çalan M, Kirbiyik H, et al. Comparison of conventional dose steroid treatment and high dose steroid treatment as run-in regime for splenectomy in immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfus Apher Sci* 2011;44:239-42. PMID: 21514233.
44. Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, Firatli-Tuglular T, Tanriverdi S, Karti S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line

therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998;103:1061-3. PMID: 9886319.

45. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349:831-6. PMID: 12944568.
46. Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G. Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. *Blood* 1988;71:1165-9. PMID: 2451549.
47. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;109:1401-7. PMID: 17077333.
48. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349:831-6. PMID: 12944568.
49. Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1560-4. PMID: 8177245.

50. Yu Wei, Xue-bin Ji, Ya-wen Wang, Jing-xia Wang, En-qin Yang, Zheng-cheng Wang et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):296-302. PMID: 26480931
51. Lozano-Salazar RR, Herrera MF, Vargas-Vorácková F, López-Karpovitch X. Laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 1998;176:366-9. PMID: 9817257.
52. Louwes H, Vellenga E, Houwerzijl EJ, de Wolf JT. Effects of prednisone and splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: only splenectomy induces a complete remission. *Ann Hematol* 2001;80:728-32. PMID: 11797113.
53. George JN, Raskob GE, Vesely SK, Moore D Jr, Lyons RM, Cobos E, et al. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *Am J Hematol* 2003;74:161-9. PMID: 14587042.
54. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623-34. PMID: 15217831.



- 55.**Duperier T, Brody F, Felsher J, Walsh RM, Rosen M, Ponsky J. Predictive factors for successful laparoscopic splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Arch Surg* 2004;139:61-6. PMID: 14718278.
- 56.**Sampath S, Meneghetti AT, MacFarlane JK, Nguyen NH, Benny WB, Panton ON. An 18-year review of open and laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2007;193:580-3. PMID: 17434359.
- 57.**Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol* 2009;84:743-8. PMID: 19714591.
- 58.**Gadenstätter M, Lamprecht B, Klingler A, Wetscher GJ, Greil R, Schmid T. Splenectomy versus medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2002;184:606-9. PMID: 12488186.
- 59.**Zheng CX, Zheng D, Chen LH, Yu JF, Wu ZM. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura at a teaching institution. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:1175-80. PMID: 21542991.

- 60.** Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, Lakshmi KM, Abraham A, Karl S, Mathai J, Jacob PM, Abraham D, Srivastava A, Mathews V, George B. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children : Splenectomy in ITP. *Ann Hematol.* 2016 Sep;95(9):1429-34. doi: 10.1007/s00277-016-2738-3. PubMed PMID: 27370992.
- 61.** Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccariat A, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:2755-62. PMID: 20130241.
- 62.** Li Z, Mou W, Lu G, Cao J, He X, Pan X, Xu K. Low-dose rituximab combined with short-term glucocorticoids up-regulates Treg cell levels in patients with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2011;93:91-8. PMID: 21188563.
- 63.** Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfj ord G, Romdhan N, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:1653-61. PMID: 25662413

- 64.** Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol* 2012;158:386-98. PMID: 22612239.
- 65.** Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, Battista M, Defina M, et al. Low dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2010; 85:329-34. PMID: 20546023
- 66.** Mahevas M, Ebbo M, Audia S, Bonnotte B, Schleinitz N, Durand J, et al. Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am. J. Hematol* 2013;88:858–861. PMID: 23798363
- 67.** Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, Terriou L, Viallaard J, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood* 2014; 124: 3228-36. PMID: 25293768
- 68.** Hernández F, Linares M, Colomina P, Pastor E, Cerveró A, Pérez A, et al. Dapsone for refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1995;90:473-5. PMID: 7794776.
- 69.** Godeau B, Durand JM, Roudot-Thoraval F, Tennezé A, Oksenhendler E, Kaplanski G, Schaeffer A, Bierling P. Dapsone for chronic autoimmune

thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol* 1997;97:336-9. PMID: 9163598.

- 70.** Dutta TK, Goel A, Ghotekar LH, Hamide A, Badhe BA, Basu D. Dapsone in treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *J Assoc Physicians India* 2001;49:421-5. PMID: 11762611.
- 71.** Damodar S, Viswabandya A, George B, Mathews V, Chandy M, Srivastava A. Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults--a report on 90 patients. *Eur J Haematol* 2005;75:328-31. PMID: 16146539.
- 72.** Vancine-Califani SM, De Paula EV, Ozelo MC, Orsi FL, Fabri DR, Annichino-Bizzacchi JM. Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2008; 19:489-95. PMID: 18979360.
- 73.** Zaja F, Marin L, Chiozzotto M, Puglisi S, Volpetti S, Fanin R. Dapsone salvage therapy for adult patients with immune thrombocytopenia relapsed or refractory to steroid and rituximab. *Am J Hematol* 2012;87:321-3. PMID: 22190262.

- 74.**Newland AC, Treleaven JG, Minchinton RM, Waters AH. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1983;1:84-87. PMID: 6129456
- 75.**Bussel J. Intravenous immune serum globulin in immune thrombocytopenia: clinical results and biochemical evaluation. *Vox Sang* 1985;49:44-50. PMID: 2416127
- 76.**Bouroncle BA, Doan CA. Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura treated with azathioprine. *N Engl J Med* 1966;275:630-5. PMID: 5950559.
- 77.**Sussman LN. Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1967;202:259-63. PMID: 6072298.
- 78.**Goebel KM, Gassel WD, Goebel FD. Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. *Scand J Haematol* 1973;10:28-34. PMID: 4735696.
- 79.**Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT, Pagniez D, Huart JJ, Bauters F. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990;74:223-8. PMID: 2317458.

- 80.** Schiavotto C, Castaman G, Rodeghiero F. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol. *Haematologica* 1993;78(6 Suppl 2):29-34. PMID: 8039755.
- 81.** Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001;114:121-5. PMID: 11472356.
- 82.** Emilia G, Luppi M, Morselli M, Forghieri F, Potenza L, Torelli G. A possible role for low-dose cyclosporine in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008;93:1113-5. PMID: 18508788.
- 83.** Zver S, Zupan IP, Cernelc P. Cyclosporin A as an immunosuppressive treatment modality for patients with refractory autoimmune thrombocytopenic purpura after splenectomy failure. *Int Hematol* 2006;83:238-42. PMID: 16720554.

- 84.** 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;308:1396-9. PMID: 6682484.
- 85.** Kotlarek-Haus S, Podolak-Dawidziak M. Danazol in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to corticosteroids. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1987;114:768-76. PMID: 2453406.
- 86.** Mazzucconi MG, Francesconi M, Falcione E, Ferrari A, Gandolfo GM, Ghirardini A, et al. Danazol therapy in refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 1987;77:45-7. PMID: 3107321.
- 87.** Ahn YS, Mylvaganam R, Garcia RO, Kim CI, Palow D, Harrington WJ. Low-dose danazol therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1987;107:177-81. PMID: 3605896.
- 88.** Maloisel F, Andrès E, Zimmer J, Noel E, Zamfir A, Koumarianou A, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 2004;116:590-4. PMID: 15093754.
- 89.** Liu W, Gu X, Fu R, Li Y, Lv M, Sun T, et al. The effect of danazol in primary immune thrombocytopenia: an analysis of a large cohort from a

single center in China. Clin Appl Thromb Haemost 2016; 22:727-733. PMID: 26681745

- 90.** Cervantes F, Montserrat E, Rozman C, Diumenjo C, Feliu E, Grañena A. Low-dose vincristine in the treatment of corticosteroid-refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in non-splenectomized patients. Postgrad Med J 1980;56:711-4. PMID: 7194478.
- 91.** Nomura T, Maekawa T, Uchino H, Miyazaki T, Miura Y, Abe T, et al. Clinical usefulness of vinca alkaloid slow infusion in the treatment of chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura: a multicenter cooperative study. Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi 1990;53:98-104. PMID: 2184637.
- 92.** Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG, Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. Br J Haematol 2002;117:712-5. PMID: 12028047
- 93.** Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2006;81:19-25. PMID: 16369979



94. Taylor A, Neave L, Solanki S, Westwood J, Terrinonive I, McGuckin S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2015; 171:625-630. PMID: 26250874
95. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630-8. PMID: 10847256.
96. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2549-54. PMID 11313240
97. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237-47. PMID: 18046028
98. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641-8. PMID: 19231632
99. 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 Jan 29; 377(9763):393-402. PMID: 20739054

- 100.** Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9610):395-403. PMID: 18242413
- 101.** George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol* 2009;144:409-15. PMID: 19016720
- 102.** Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010;363:1889-99. PMID: 21067381
- 103.** Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol* 2011;94:71-80. PMID: 21706145

- 104.** Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, González-Bermejo D, Martín-Serrano G, Montero D, Saint-Gerons DM. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2015 Dec 21;145(12):511-9.
- 105.** Wang L., Gao Z., Chen Z., Zhang H., Yang N, Wang F, Guan L., Gu z., Zhao S., Luo L., Wei L., Gao C. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:39003. PMID: 27991534.
- 106.** Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, Ondreyco S, Piro L, Pomeroy T, et al. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1993;328:1226-9. PMID: 8464433
- 107.** Williams JA, Boxer LA. Combination therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:232-5. PMID: 12621242
- 108.** Gómez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, Herrera-Garza JL, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, et al. Low-dose

rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood* 2010;116:4783-5. PMID: 20841509

- 109.**Arnold DM, Nazi I, Santos A, Chan H, Heddle NM, Warkentin TE, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 115:29-31. PMID: 19897578
- 110.**Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, Read EJ, Leitman SF, Rick ME, et al. High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2003; 101:71-77. PMID 12393623.
- 111.**Kwon JY, Shin JC, Lee JW, Lee JK, Kim SP, Rha JG. Predictors of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women presenting with thrombocytopenia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 Feb;96(2):85-8. Epub 2007 Jan 18. PMID: 17239378
- 112.**Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003 Dec 15;102(13):4306-11. PMID:12947011.

- 113.** Panzer S, Rieger M, Vormittag R, Eichelberger B, Dunkler D, Pabinger I. Platelet function to estimate the bleeding risk in autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:814-9.
- 114.** Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol* 2007; 138:245-8.
- 115.** Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 77:31-3.
- 116.** Greene LA, Chen S, Seery C, Imahiyerobo AM, Bussel JB. Beyond the platelet count: immature platelet fraction and thromboelastometry correlate with bleeding in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2014 Aug;166(4):592-600. doi: 10.1111/bjh.12929.
- 117.** Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207. PMID: 21325604.

- 118.** Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86. PMID: 19846889.
- 119.** Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B.. *Archives of internal medicine*. 2000 Jun 12; The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts 160(11):1630-8.
- 120.** Saleh MN, Fisher M, Grotzinger KM. Analysis of the impact and burden of illness of adult chronic ITP in the US. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:2961-9.
- 121.** Danese MD, Lindquist K, Gleeson M, Deuson R, Mikhael J. Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2009; 84:631-5.
- 122.** 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; 117:3514-20.

- 123.** Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97:2549-54.
- 124.** Akwari OE, Itani KM, Coleman RE, Rosse WF. Splenectomy for primary and recurrent immune thrombocytopenic purpura (ITP). Current criteria for patient selection and results. *Ann Surg* 1987;206:529-41. PMID: 3662662.
- 125.** Ruivard M, Caulier MT, Vantelon JM, Tournilhac O, Schaeffer A, Godeau B, et al. The response to high-dose intravenous immunoglobulin or steroids is not predictive of outcome after splenectomy in adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999;105:1130-2. PMID: 10554833.
- 126.** Radaelli F, Faccini P, Goldaniga M, Guggiari E, Pozzoli E, Maiolo AT, et al. Factors predicting response to splenectomy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2000;85:1040-4. PMID: 11025594.
- 127.** Choi CW, Kim BS, Seo JH, Shin SW, Kim YH, Kim JS, et al. Response to high-dose intravenous immune globulin as a valuable factor predicting

the effect of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura patients. *Am J Hematol* 2001;66:197-202. PMID: 11279626.

- 128.** Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE, Woloski BM. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy? *Am J Hematol* 2001;67:27-33. PMID: 11279654.
- 129.** Chen CC, Ho CH, Wu TS, Wu JS, You JY, Chau WK, et al. Predictive prognostic factors after splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2001;86:663-4. PMID: 11418380.
- 130.** Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol* 2002;81:312-9. PMID: 12107560.
- 131.** Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005;90:72-7. PMID: 15642672.



- 132.** Kwon HC, Moon CH, Cho YR, Kim MC, Kim KH, Han JY, et al. Prognostic factors of response to laparoscopic splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Korean Med Sci* 2005;20:417-20. PMID: 15953862.
- 133.** Keidar A, Feldman M, Szold A. Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol* 2005;80:95-100. PMID: 16184593.
- 134.** Balagué C, Vela S, Targarona EM, Gich IJ, Muñiz E, D'Ambra A, et al. Predictive factors for successful laparoscopic splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: study of clinical and laboratory data. *Surg Endosc* 2006;20:1208-13. PMID: 16865623.
- 135.** Kang CM, Lee JG, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR, et al. Long-term follow-up of laparoscopic splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Korean Med Sci* 2007;22:420-4. PMID: 17596647.
- 136.** Shojaiefard A, Mousavi SA, Faghihi SH, Abdollahzade S. Prediction of response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *World J Surg* 2008;32:488-93. PMID: 18196318.

- 137.** Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, Lakshmi KM, Abraham A, Karl S, Mathai J, Jacob PM, Abraham D, Srivastava A, Mathews V, George B. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children : Splenectomy in ITP. *Ann Hematol.* 2016 Sep;95(9):1429-34. doi: 10.1007/s00277-016-2738-3. PubMed PMID: 27370992.
- 138.** Landgren O, Björkholm M, Konradsen HB, Söderqvist M, Nilsson B, Gustavsson A, et al. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med* 2004;255:664-73. PMID: 15147530.
- 139.** Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Björkholm M. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* 2006;24:75-81. PMID: 16107293.
- 140.** Uslu A, Yetiş H, Aykas A, Karagöz A, Doğan M, Simşek C, et al. The efficacy and immunogenicity of Pneumo-23 and ACT-HIB in patients

undergoing splenectomy. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2006;12:277-81. PMID: 17029117.

- 141.** Llupià A, Vilella A, Costas L, Díez C, Torres F, Yagüe J, et al. Can the response to 23-valent pneumococcal vaccine in splenectomised patients be predicted? *Vaccine* 2012;30:2382-6. PMID: 21964060.
- 142.** Balmer P, Falconer M, McDonald P, Andrews N, Fuller E, Riley C, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 2004;72:332-7. PMID: 14688112.
- 143.** Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among postsplenectomy patients. *J Infect* 2001; 43:182-186. PMID: 11798256.
- 144.** Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, Ghebrehewet S, Phin N, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Hum Vaccin* 2009;5:85-91. PMID: 18758242.
- 145.** Langley JM, Dodds L, Fell D, Langley GR. Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective population-based cohort study 1990-2002. *BMC Infect Dis* 2010;10:219. PMID: 20649965.
- 146.** Mikoluc B, Motkowski R, Käyhty H, Heropolitanska-Pliszka E, Pietrucha B, Bernatowska E. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type-b

conjugate vaccine in children and young adults with congenital asplenia or after undergoing splenectomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:805-9. PMID: 21874399.

147. Zarrabi MH, Rosner F. Pneumococcal sepsis and meningitis in vaccinated subjects: a review of 55 reported cases. *J Natl Med Assoc* 1987;79:372-6. PMID: 3586033.
148. Konradsen HB, Rasmussen C, Ejstrud P, Hansen JB. Antibody levels against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. *Epidemiol Infect* 1997;119:167-74. PMID: 9363015.
149. Passweg JR, Rabusin M, Musso M, Beguin Y, Cesaro S, Ehninger G, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune cytopenia. *Br J Haematol* 2004;125:749-55. PMID: 15180864
150. Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R, Read EJ, Leitman SF, Rick ME, Kimball J, Greene A, Hansmann K, Gratwohl A, Young N, Barrett AJ, Dunbar CE. High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2003 Jan 1;101(1):71-7 PMID 12393623.

- 151.**Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003 Dec 15;102(13):4306-11. Epub 2003 Aug 28. Review. PubMed PMID: 12947011.
- 152.**Borna S, Borna H, Khazardoost S. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with immune thrombocytopenic purpura.*Arch Iran Med*. 2006 Apr;9(2):115-8.PubMed [citation] PMID: 16649352.
- 153.**Tanaka M, Balki M, McLeod A, Carvalho JC.Regional anesthesia and non-preeclamptic thrombocytopenia: time to re-think the safe platelet count.*Rev Bras Anesthesiol*. 2009 Mar-Apr;59(2):142-53. English, Portuguese. PubMed [citation] PMID: 19488526.
- 154.**Beilin Y, Zahn J, Comerford M.Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm(-3).*Anesth Analg*. 1997 Aug;85(2):385-8.PubMed [citation] PMID: 9249118.
- 155.**Rasmus KT, Rottman RL, Kotelko DM, Wright WC, Stone JJ, Rosenblatt RM. Unrecognized thrombocytopenia and regional anesthesia in parturients: a retrospective review.*Obstet Gynecol*. 1989 Jun;73(6):943-6.PubMed [citation] PMID: 2726116.

# **ANEXO I**

## **1. Dúvidas Clínicas:**

1. Quando se deve considerar o diagnóstico de trombocitopenia imune (PTI) em pacientes com plaquetopenia? A partir de que contagem plaquetária a PTI deve ser investigada?
2. Há evidências da necessidade de coleta de mielograma para confirmação diagnóstica de PTI? Quando está indicado a realização de mielograma e/ou biópsia de medula óssea no paciente com plaquetopenia?
3. Quais os fatores etiológicos envolvidos na PTI secundária? Quais os exames devem fazer parte da investigação de PTI?
4. Quando se deve considerar o diagnóstico de PTI em paciente gestante com plaquetopenia? Quais os diagnósticos diferenciais de plaquetopenia na gestação?
5. Quando a PTI é considerada aguda, persistente e crônica?

6. Quais os critérios que devem estar presentes para a definição de PTI refratária, remissão completa e remissão parcial?
7. Qual a conduta em pacientes com PTI e sangramento ativo?
8. Há evidências de que o uso de metilprednisolona é mais rápido e/ou eficaz que o uso de corticoterapia oral?
9. O uso de dexametasona em pulsos é melhor que o uso de prednisona? Qual o esquema de dexametasona mais recomendado?
10. Quando está indicado a realização de esplenectomia no tratamento da PTI no paciente adulto?
11. Há evidências de benefício para pacientes com PTI do uso de rituximabe? Em que situação o uso de rituximabe está recomendado?
12. Em relação ao tratamento de segunda linha, há evidências de benefício para pacientes adultos com PTI do uso de dapsona, ou imunoglobulina G (IVIG), ou azatioprina, ou ciclosporina A, ou danazol, ou vincristina, ou micofenolato?
13. Em pacientes adultos com PTI refratária, há uma contagem plaquetária que indica tratamento mesmo no paciente assintomático (sem sangramento)?

- 14.** Em pacientes com PTI refratária com indicação de tratamento, há benefício de agonistas de trombopoietina (eltrombopag, romiplostim)?
- 15.** Em pacientes com PTI refratária com indicação de tratamento, há benefício de uso de quimioterapia combinada, ou imunossupressão contínua, ou alemtuzumab?
- 16.** Em pacientes gestantes com PTI, há uma contagem plaquetária que indica tratamento mesmo em pacientes sem sangramento ativo?
- 17.** Há evidências de modificações relevantes do risco hemorrágico ao longo de diferentes contagens plaquetárias em pacientes com PTI?
- 18.** Há uma contagem plaquetária abaixo da qual o paciente com PTI deve ser internado para tratamento? Quais condições clínicas impõem a internação de pacientes com PTI?
- 19.** Há evidências de critérios clínicos e/ou laboratoriais preditivos da resposta da PTI à realização de esplenectomia?
- 20.** Há indicação de vacinação em pacientes que serão submetidos à esplenectomia? Quais vacinas estão indicadas?



21. Há evidências do benefício da realização de transplante de medula óssea (TMO) em pacientes adultos com PTI refratária? Em que situações o TMO pode ser considerado alternativa terapêutica para PTI refratária?
22. Em pacientes gestantes com PTI, há uma contagem plaquetária segura para o parto vaginal ou cesárea?
23. Em pacientes gestantes com PTI, há uma contagem plaquetária que permita anestesia espinal?

## 2. Perguntas Estruturadas

### 1. Pergunta 1:

**P:** Pacientes com plaquetopenia

**I:** Hemograma com contagem de plaquetas

**C:**

**O:** Critérios diagnósticos de PTI

### 2. Pergunta 2:

**P:** Pacientes adultos e pediátrico com plaquetopenia

**I:** Coleta de mielograma e/ou biópsia de medula óssea  
**C:** Avaliação apenas do hemograma  
**O:** Diagnóstico de PTI

**3. Pergunta 3:**

**P:** Pacientes com diagnóstico de PTI

**I:** Sorologia de HIV, Hepatite B e C, CMV, pesquisa de H. pylori, investigação doenças reumatológicas, pesquisa de síndrome antifosfolípideo, TSH e triagem de neoplasia

**C:** Hemograma

**O:** Etiologia de PTI secundária e diagnóstico diferencial de PTI

**4. Pergunta 4:**

**P:** Pacientes gestantes com plaquetopenia

**I:** Hemograma com contagem de plaquetas

**C:**

**O:** Critérios diagnósticos de PTI e diagnósticos diferenciais

**5. Pergunta 5:**

**P:** Pacientes com diagnóstico de PTI

**I:** Tempo decorrido desde o diagnóstico

**C:**

**O:** Definição de PTI aguda, persistente e crônica

**6. Pergunta 6:**

**P:** Pacientes com diagnóstico de PTI

**I:** Tipo de resposta ao tratamento

**C:**

**O:** Definição

**7. Pergunta 7:**

**P:** Pacientes adultos ou pediátricos com diagnóstico recente de PTI e sangramento ativo

**I:** Imunoglobulina humana endovenosa, corticoterapia, vincristina, globulina anti-D, transfusão de concentrados de plaquetas

**C:**

**O:** Controle do sangramento

**8. Pergunta 8:**

**P:** Pacientes com diagnóstico de PTI

**I:** Pulsoterapia com metilprednisolona

**C:** Corticoterapia VO (prednisona)

**O:** Melhora da plaquetopenia

**9. Pergunta 9:**

**P:** Pacientes adultos com diagnóstico de PTI

**I:** Pulsos de dexametasona

**C:** Prednisona

**O:** Controle da plaquetopenia

**10. Pergunta 10:**

**P:** Pacientes adulto com diagnóstico de PTI

**I:** Esplenectomia

**C:**

**O:** Controle da plaquetopenia

**11. Pergunta 11:**

**P:** Pacientes com diagnóstico de PTI

- I:** Rituximabe (anti CD20)
- C:** Corticóide e/ou esplenectomia
- O:** Controle da plaquetopenia

**12. Pergunta 12:**

**P:** Pacientes adultos com diagnóstico de PTI em segunda linha de tratamento

**I:** Dapsona, ou globulina anti-D, ou azatioprina, ou ciclosporina A, ou ciclofosfamida ou danazol, ou vincristina, ou micofenolato

**C:** Corticóide e/ou esplenectomia, outros tratamentos medicamentosos

**O:** Controle da plaquetopenia

**13. Pergunta 13:**

**P:** Pacientes adultos com diagnóstico de PTI refratária sem sangramento ativo

**I:** Tratamento medicamentoso com base na contagem plaquetária

**C:** Observação clínica

**O:** Prevenção de eventos hemorrágicos

**14. Pergunta 14:**

**P:** Pacientes com diagnóstico de PTI refratária

**I:** Agonistas de trombopoietina (eltrombopag, romiplostim)

**C:** Corticóide e/ou esplenectomia, outros tratamentos medicamentosos

**O:** Prevenção de eventos hemorrágicos e controle da plaquetopenia

**15. Pergunta 15:**

**P:** Pacientes adultos com diagnóstico de PTI refratária

**I:** Quimioterapia combinada, ou imunossupressão contínua, ou alemtuzumab

**C:**

**O:** Prevenção de eventos hemorrágicos e/ou controle da plaquetopenia

**16. Pergunta 16:**

**P:** Gestantes com PTI sem sangramento ativo

**I:** Tratamento medicamentoso indicado pela contagem plaquetária

**C:** Observação clínica

**O:** Prevenção de sagramentos na gestante e feto

**17. Pergunta 17:**

**P:** Pacientes com diagnóstico de PTI

**I:** Determinação do risco hemorrágico com base na contagem plaquetária

**C:**

**O:** Prevenção de eventos hemorrágicos

**18. Pergunta 18:**

**P:** Pacientes adultos e pediátricos com diagnóstico de PTI

**I:** Internação hospitalar

**C:** Seguimento ambulatorial

**O:** Prevenção de eventos hemorrágicos



**19. Pergunta 19:**

**P:** Pacientes com diagnóstico de PTI pré-esplenectomia

**I:** Avaliação clínica e laboratorial (resposta prévia à imunoglobulina, descartar baço acessório)

**C:**

**O:** Controle da plaquetopenia

**20. Pergunta 20**

**P:** Pacientes com diagnóstico de PTI pré-esplenectomia

**I:** Vacinação (meningocócica, pneumocócica)

**C:**

**O:** Prevenção de infecções pós esplenectomia

**21. Pergunta 21**

**P:** Pacientes adultos com diagnóstico de PTI refratária

**I:** transplante de medula óssea

**C:**

**O:** Prevenção de eventos hemorrágicos e/ou controle da plaquetopenia

**22. Pergunta 22:**

**P:** Gestantes portadoras de PTI

**I:** Via de parto indicada pela contagem plaquetária

**C:** Via de parto por indicação obstétrica

**O:** Evitar sangramentos durante o trabalho de parto

**23. Pergunta 23:**

**P:** Gestantes portadoras de PTI

**I:** Anestesia peridural

**C:**

**O:** Prevenção de sangramentos associado à punção espinal durante parto

**3. Estratégia de Busca de Evidência**

**3.1. Pergunta 4:**

*((Pregnancy OR Prenatal Care OR Gestation OR Postnatal Care OR Infant, Newborn))) AND (Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) AND (Therapy/broad[filter] OR Diagnosis/broad[filter] OR Prognosis/broad[filter] OR Etiology/broad[filter]) = 1173*

### **3.2. Pergunta 8:**

*((Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic)) AND (Prednisolone OR Methylprednisolone OR Prednisone OR Glucocorticoids) AND (Therapy/broad[filter] OR comparative study OR comparative studies OR Random\*)*

### **3.3. Pergunta 9:**

*((Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic)) AND (Dexamethasone OR Glucocorticoids) AND (Therapy/broad[filter] OR comparative study OR comparative studies OR Random\*)*

### **3.4. Pergunta 10:**

*(((((Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic))) AND (splenectomy) AND (Therapy/broad[filter] OR comparative study OR comparative studies OR random\*))) NOT ((((((Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic))) AND*

*(splenectomy)) AND ((Therapy/broad[filter] OR comparative study OR comparative studies OR random\*)) AND ((infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])))) OR ((((((Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic))) AND (splenectomy)) AND ((Therapy/broad[filter] OR comparative study OR comparative studies OR random\*)))) AND (Chronic Disease))) = 662*

### **3.5. Pergunta 11:**

*(Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) AND (CD20 antibody OR rituximab OR Mabthera) AND Random\* = 33*

### 3.6. Pergunta 12

*Estratégia 1 = (Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) AND (Sulfonyldianiline OR Diaminodiphenylsulfone OR Diaphenylsulfone OR 4,4'-Diaminophenyl Sulfone OR DADPS OR Sulfona OR Orsade Brand of Dapsone OR Dapson-Fatol OR Disulone OR Avlosulfone OR Dapsoderm-X OR Dapsone) AND (Therapy/Broad [filter] OR Random\* OR Comparative Study OR Comparative Studies)*  
= 36                      *Selecionados: 7*

*Estratégia 2 = (Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) AND (Rho(D) Immune Globulin OR Immune Globulin, Rh OR Anti-D-Immunoglobulin OR Anti D Immunoglobulin OR Rh Immune Globulin OR Rhophylac OR ZLB Bioplasma AG Brand of Rho(D) OR Immune Globulin OR Rho(D) Immune Globulin Intravenous*

*(Human) OR RhoGAM OR Gamulin Rh OR MICRhoGAM) AND (Random\*) = 23*

*Seleccionados = 8*

*Estratégia 3 = (Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) AND (Azathioprine OR Azothioprine OR Azathioprine Sulfate OR Azathioprine Sodium Salt OR Imuran OR Immuran OR Imurel) AND (Therapy/Broad [filter] OR Random\* OR Comparative Study OR Comparative Studies) = 156 - Seleccionados = 7*

*Estratégia 4 = (Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) AND (Cyclosporine OR Cyclosporin OR Cyclosporine A OR Neoral OR Sandimmune OR Sandimmun OR Restasis OR Sandimmun Neoral OR CyA-NOF OR CyA NOF OR CsA-Neoral OR OL 27-400) AND (Therapy/Broad [filter] OR Random\* OR Comparative Study OR Comparative Studies) = 175 - Seleccionados = 12*

*Estratégia 5 = (Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) AND (Cyclophosphamide OR Cyclophosphane OR Procytox OR Cyclophosphamide Monohydrate OR Sendoxan OR Cyclophosphamide, (S)-Isomer OR Cytoxan OR Endoxan OR Neosar OR NSC-26271 OR B-518 OR Cyclophosphamide, (R)-Isomer) = 0*

*Estratégia 6 = (Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) AND (Danazol OR Danazant OR Azol OR Norciden OR Danoval OR Panacrine OR Danocrine OR Cyclomen OR Danatrol OR Danol OR Ladogal) AND (Therapy/Broad [filter] OR Random\* OR Comparative Study OR Comparative Studies) = 147*

*Seleccionados = 11*



*Estratégia 7 = (Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) AND (Vincristine OR Leurocristine OR Citomid OR Oncovin OR Oncovine OR Onkocristin OR Vintec OR Vincasar PFS OR Vincristin Bristol OR Vincristine Sulfate OR Vincrisul OR cellcristin OR Vincasar OR Farmistin) AND (Therapy/Broad [filter] OR Random\* OR Comparative Study OR Comparative Studies) = 263 - Seleccionados = 11*

*Estratégia 8 = (Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) AND (mycophenolate mofetil OR mycophenolic acid morpholinoethyl ester OR RS 61443 OR Mycophenolate Sodium OR Myfortic OR Cellcept OR mycophenolate mofetil hydrochloride OR Mycophenolic Acid) AND (Therapy/Broad [filter] OR Random\* OR Comparative Study OR Comparative Studies) = 30 - Seleccionados = 8*

### **3.7. Pergunta 13:**

*((drug resistance OR refractory OR recurrence)) AND (((Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic)) AND (platelet OR platelets)) AND (Prognosis/broad[filter] OR Therapy/broad[filter]) = 657 - Seleccionados = 49*

### 3.8. Pergunta 14:

*((Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic)) AND (eltrombopag OR romiplostim)) AND Random\* = 61*

### 3.9. Pergunta 15:

*((Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) AND (((azobisformamide OR tetrahydroxybutylimidazole OR Mercaptopurine OR aminoguanosine OR abatacept OR acteoside OR alicaforsen OR Azaserine OR Azathioprine OR basiliximab OR benzonidazole OR bestrabucil OR bredinin OR brequinar OR Busulfan OR butenolide OR Cladribine OR Coformycin OR Complement OR Cyclophosphamide OR Cyclosporine OR Cytarabine OR daclizumab OR daltroban OR deflazacort OR enisoprost OR everolimus OR fingolimod OR Fluorouracil OR gemcitabine OR glimepiride OR leflunomide OR Methotrexate OR Muromonab OR mycophenolate*

*mofetil OR pimecrolimus OR Sirolimus OR Tacrolimus OR Thalidomide OR Triamcinolone Immunosuppressive Agents OR Immunosuppressant\* OR Immunosuppression\* OR alemtuzumab) OR (Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols OR Antineoplastic Agents, Combined OR Agent, Combined Antineoplastic OR Agents, Combined Antineoplastic OR Antineoplastic Agent, Combined OR Combined Antineoplastic Agent OR Drug Combinations, Antineoplastic OR Antineoplastic Drug Combinations OR Antineoplastic Drug Combination OR Combinations, Antineoplastic Drug OR Drug Combination, Antineoplastic OR Combined Antineoplastic Agents OR Anticancer Drug Combinations OR Anticancer Drug Combination OR Drug Combination, Anticancer OR Drug Combinations, Anticancer OR Antineoplastic Combined Chemotherapy Regimens OR Antineoplastic Chemotherapy Protocols OR Antineoplastic Chemotherapy Protocol OR Chemotherapy Protocol, Antineoplastic OR Protocol, Antineoplastic Chemotherapy OR Protocols, Antineoplastic Chemotherapy OR Chemotherapy Protocols, Antineoplastic OR Cancer Chemotherapy Protocols OR Cancer Chemotherapy Protocol OR Chemotherapy Protocol, Cancer OR Chemotherapy Protocols, Cancer OR Protocol, Cancer Chemotherapy OR Protocols, Cancer Chemotherapy OR Combination Chemotherapy OR Drug Polytherapy OR Drug Polytherapies OR Polytherapies, Drug OR Polytherapy, Drug OR Therapy, Combination Drug OR Chemotherapy, Combination OR Chemotherapies, Combination OR Combination Chemotherapies OR*

*Combination Drug Therapy OR Combination Drug Therapies OR Drug Therapies, Combination OR Therapies, Combination Drug OR Polychemotherapy OR Polychemotherapies OR Drug Therapy, Combination OR Combined Modality Therapy OR Multimodal Treatment)) AND (Therapy/broad [filter] OR Comparative study OR Comparative studies))) = 1387*

*Seleccionados = 13*

**3.10. Pergunta 16:**

*(Pregnancy OR Prenatal Care OR Gestation OR Postnatal Care OR Infant, Newborn)  
AND (Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune  
Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) = 1670*

**3.11. Pergunta 19:**

*(((((Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune  
Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic))) AND (splenectomy)))  
AND (Survival Analysis OR Prognosis OR Risk) = 694*

**3.12. Pergunta 20:**

*(((Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic))) OR (splenectomy)) AND (vaccinations OR vaccination OR immunization, active OR active immunization OR active immunizations OR immunizations, active OR vaccination OR vaccine) = 906*

**3.13. Pergunta 21:**

*(Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) AND (bone marrow transplantation OR transplant OR transplantation) = 631 - Seleccionados = 12*

**3.14. Pergunta 22:**

*(Pregnancy OR Prenatal Care OR Gestation OR Postnatal Care OR Infant, Newborn) AND (Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) = 1670*





### **3.15. Pergunta 23:**

*(Pregnancy OR Prenatal Care OR Gestation OR Postnatal Care OR Infant, Newborn)  
AND (Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic OR Werlhof Disease OR Autoimmune  
Thrombocytopenic Purpura OR Purpura, Thrombocytopenic) = 1670*

## **4. Seleção dos estudos**

Inicialmente selecionados pelo título, sequencialmente pelo resumo, e por fim através de seu texto completo.

Todos os trabalhos recuperados nas bases de informação primária e secundária foram avaliados segundo os critérios de inclusão e exclusão, por

desenho de estudo, PICO e submetidos a avaliação crítica e extração dos resultados relativos aos desfechos.

#### **4.1. Idioma**

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

#### **4.2. Segundo a publicação**

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

#### **4.3. Critérios de inclusão e exclusão**

Os estudos foram incluídos segundo os componentes do PICO, idioma, disponibilidade de texto completo e desenho de estudo.

Os desenhos de estudo incluídos variaram de acordo com a questão clínica, sendo selecionado sempre a maior força da evidência disponível para cada questão.

#### **4.4. Avaliação crítica e força da evidência**

Se a evidência selecionada na busca fosse definida como Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 1**).

A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD<sup>156</sup>, considerando os Ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes, e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes.

**Tabela 1: Roteiro de Avaliação Crítica de Ensaio Clínicos Controlados Randomizados (Check-list)**

<p><b>Dados do estudo</b> Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência</p>	<p><b>Cálculo da amostra</b> Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes</p>
<p><b>Seleção dos pacientes</b> Critérios de inclusão e exclusão</p>	<p><b>Pacientes</b> Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas</p>
<p><b>Randomização</b> Descrição e alocação vendada</p>	<p><b>Seguimento dos pacientes</b> Tempo, perdas, migração</p>
<p><b>Protocolo de tratamento</b> Intervenção, controle e</p>	<p><b>Análise</b> Intenção de tratamento, analisados intervenção</p>

cegamento	e controle
<b>Desfechos considerados</b> Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	<b>Resultado</b> Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

## 5. Extração dos resultados

Os resultados referentes às diferentes situações clínicas consideradas serão expostos individualmente, através dos seguintes itens: questão clínica, número de trabalhos selecionados (segundo os critérios de inclusão), motivos principais de exclusão, e síntese da evidência disponível.

As referências relacionadas aos trabalhos incluídos e excluídos estarão dispostas no item referências.

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível: a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano, e as controvérsias.

Na ausência de Ensaio Clínico Randomizado consistente selecionado, a síntese será limitada à impossibilidade de sustentar a indicação.

Os desfechos considerados serão limitados à eficácia e segurança das intervenções. Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, redução do risco absoluto e número necessário para tratar (NNT).