

# BMJ Best Practice

## Trombocitopenia imune

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	4
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	12
Critérios de diagnóstico	17
<b>Tratamento</b>	<b>18</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	23
Opções de tratamento	26
Novidades	48
<b>Acompanhamento</b>	<b>49</b>
Recomendações	49
Complicações	49
Prognóstico	50
<b>Diretrizes</b>	<b>51</b>
Diretrizes de diagnóstico	51
Diretrizes de tratamento	51
<b>Referências</b>	<b>53</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>59</b>

## Resumo

- ◇ A trombocitopenia imune (PTI), também conhecida como púrpura trombocitopênica imune, é definida como um distúrbio hematológico autoimune caracterizado pela trombocitopenia isolada na ausência de uma causa identificável.
- ◇ Em geral encontrada em crianças, frequentemente precedendo uma doença viral e com início abrupto. Existe uma preponderância em mulheres entre os adultos, que podem apresentar trombocitopenia com ou sem sangramento.
- ◇ Petéquias ocorrem principalmente nos membros inferiores, mas podem aparecer em qualquer parte do corpo (incluindo membranas mucosas), particularmente se a trombocitopenia for grave. Equimose é comum. O sangramento da mucosa também pode ocorrer em casos mais graves. O sangramento intracraniano é relatado em menos de 1% dos adultos e em menos de 0.5% das crianças.
- ◇ O hemograma completo e o esfregaço de sangue periférico indicam trombocitopenia isolada.
- ◇ O tratamento é baseado na contagem plaquetária e nos sintomas de sangramento. Pacientes com sangramento com risco de vida, independentemente da contagem plaquetária, podem ser considerados para terapia combinada com corticosteroides, imunoglobulina intravenosa (IGIV) e transfusão de plaquetas.
- ◇ O tratamento inicial de pacientes recém-diagnosticados com PTI inclui observação, corticosteroide e/ou IGIV, dependendo da contagem plaquetária e dos sintomas de sangramento. A imunoglobulina anti-D também pode ser considerada em indivíduos com Rh positivo e não esplenectomizados. O tratamento subsequente com micofenolato, agonistas do receptor de trombopoetina, rituximabe, fostamatinibe (apenas adultos) ou esplenectomia pode ser considerado para pacientes sem resposta clínica ou intolerantes ao tratamento inicial.
- ◇ O prognóstico é bom em crianças, com até 80% atingindo uma remissão espontânea. A mortalidade é mais elevada em pacientes idosos e naqueles sem resposta clínica às várias linhas de tratamento.

## Definição

A trombocitopenia imune primária (PTI) é um distúrbio hematológico caracterizado por trombocitopenia isolada (contagem plaquetária  $<100 \times 10^9/L$  [ $<100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) na ausência de uma causa identificável.[1] A trombocitopenia é secundária a um fenômeno autoimune e envolve a destruição de plaquetas periféricas por anticorpos.[2]

A PTI secundária inclui todas as formas de PTI em que seja possível identificar quadros clínicos associados ou fatores desencadeantes. A distinção entre a PTI primária e a secundária é clinicamente relevante por causa de suas diferentes histórias naturais e tratamentos distintos, incluindo a necessidade de tratar a doença subjacente na PTI secundária.[3] O foco deste tópico é a PTI primária.

## Epidemiologia

Na Europa, a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) em adultos tem uma incidência de 1.6 a 3.9 casos por 100,000 ao ano,[4] com aumento da incidência com o avanço da idade e maior proporção de mulheres para homens (3:1) em pacientes mais jovens. Um estudo populacional de âmbito nacional no Reino Unido relatou uma incidência bruta de 3.9 casos por 100,000 pessoas-ano, com maior incidência entre mulheres.[5] Um estudo populacional de âmbito nacional na França relatou uma incidência de 2.9 casos (de PTI que necessitam de cuidados de saúde) a cada 100,000 por ano.[6] A PTI foi secundária a outras doenças em 18% dos casos.[6] A PTI na infância tem uma incidência entre 1.9 e 6.4 por 100,000 ao ano, com distribuição igual entre os sexos, e tende a resultar em remissão espontânea.[4] A prevalência de PTI foi estimada entre 9.6 e 20.0 por 100,000 nos EUA, baseada nos dados administrativos de planos de saúde.[7] [8] Estudos nos EUA também relatam um aumento da prevalência de PTI com o aumento da idade e entre adultos do sexo feminino.[7] [8] Não há dados epidemiológicos suficientes de outros países.

## Etiologia

O agente etiológico responsável por romper a tolerância imunológica e iniciar o ataque autoimune contra as plaquetas permanece desconhecido. Influências genéticas e a alteração no sistema imunológico, principalmente por meio de anormalidades das células T autorreativas e gatilhos ambientais, podem contribuir para a evolução da doença.

## Fisiopatologia

O processo fisiopatológico que causa trombocitopenia na PTI é complexo e ainda está sendo investigado, mas evidências atuais sugerem que envolve vários processos diferentes, incluindo aumento da destruição de plaquetas no baço por anticorpos antiplaquetários (principalmente direcionados contra GPIIb-IIIa), comprometimento/inibição de produção de plaquetas devido à supressão do desenvolvimento de megacariócitos normais por autoanticorpos e destruição de plaquetas e megacariócitos mediada por células T na medula óssea.[9] [10] Esses processos podem ser alvos apropriados para o tratamento.

## Classificação

## Tipos de trombocitopenia imune (PTI)

1. Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) primária

2. PTI secundária:

- vírus da imunodeficiência humana (HIV)
- Hepatite C
- *Helicobacter pylori*
- Imunodeficiências
- Distúrbios imunológicos/autoimunes (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Evans, síndrome antifosfolipídica e doença tireoidiana autoimune)
- Distúrbios linfoproliferativos
- Induzida por medicamentos
- Exposição à vacina (muito raro).

## Rastreamento

Neonatos nascidos de mães com PTI prévia ou concomitante são a única população que precisa de rastreamento. A contagem plaquetária do neonato deve ser realizada 3-4 dias após o nascimento. O risco de uma contagem plaquetária  $<50 \times 10^9/L$  ( $<50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) no neonato é de aproximadamente 13%, com um terço desses pacientes apresentando complicações hemorrágicas.

## Prevenção secundária

Os pacientes devem tentar evitar o trauma (por exemplo, nenhum esporte de contato ou atividades de alto risco) se a contagem plaquetária for  $<50-70 \times 10^9/L$  ( $<50-70 \times 10^3/\text{microlitro}$ ). Eles também devem evitar medicamentos que possam afetar a função das plaquetas (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroidais ou aspirina) ou a coagulação (por exemplo, varfarina).

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Aproximadamente 3 semanas após uma doença do trato respiratório superior, uma mulher de 50 anos apresenta, petéquias, facilidade para formação de equimose e sangramento gengival. Ela não tem história pessoal ou familiar de doença hemorrágica e não toma qualquer medicamento. O exame físico é normal, exceto por apresentar petéquias e equimoses. Especificamente, ela não tem linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia. O hemograma completo revela trombocitopenia com contagem plaquetária de  $12 \times 10^9/L$  ( $12 \times 10^3/\text{microlitro}$ ), mas outras linhagens celulares estão dentro dos limites da normalidade. O esfregaço de sangue periférico mostra trombocitopenia, sem nenhuma outra anormalidade.

### Outras apresentações

Em aproximadamente metade dos casos em adultos, a trombocitopenia pode ser um achado ao acaso em um hemograma de rotina ou durante a investigação de outra doença. Os pacientes podem não apresentar nenhum sinal ou sintoma de sangramento.

Raramente os pacientes podem apresentar sangramentos graves de órgãos com risco de vida e necessitar de tratamento de emergência.

As crianças geralmente apresentam início súbito de sangramento mucocutâneo com muitas equimoses e petéquias.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é um diagnóstico de exclusão, de modo que a história, o exame físico e os testes são direcionados para excluir outras causas prováveis de uma plaquetopenia.

### História

Os pacientes podem apresentar sangramento (por exemplo, hematomas, petéquias, bolhas hemorrágicas, sangramento na gengiva). A fadiga também é relatada com frequência, e pode haver uma doença viral precedente (principalmente em crianças), mas geralmente o paciente se sente bem. Alguns pacientes podem não apresentar nenhum sinal ou sintoma. Em aproximadamente metade dos casos em adultos, a trombocitopenia é um achado ao acaso em um hemograma de rotina ou durante a investigação de outra doença.

Uma história completa de medicações deve ser buscada para identificar possíveis agentes causadores de trombocitopenia.

Não há fatores de risco conhecidos para a PTI além de uma maior prevalência em mulheres na idade fértil, e em homens e mulheres com menos de 10 e mais de 65 anos.[7] [8] [12] A coexistência de outros fatores ou doenças leva ao diagnóstico de PTI secundária.



## Exame

Com frequência, o exame físico é normal exceto por apresentar possíveis equimoses, petéquias ou sangramento relacionados à trombocitopenia. Especificamente, não deveria haver linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia. Um grupo de trabalho internacional propôs uma ferramenta de avaliação de sangramento padronizada para avaliar os sintomas de sangramento da PTI e para pontuar sua gravidade.[13]

## Investigações

Esfregaço de sangue periférico e hemograma completo:

- Essas são as primeiras investigações a serem solicitadas.
- Revela trombocitopenia isolada (contagem plaquetária  $<100 \times 10^9/L$  [ $<100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) sem outras anormalidades. A pseudotrombocitopenia, causada pela aglutinação das plaquetas quando expostas ao etilenodiaminotetracetato (EDTA) em tubos de coleta de amostra, pode ser descoberta por uma contagem plaquetária normal no esfregaço de sangue periférico, ou usando-se um tubo com citrato em vez de um tubo com EDTA.

Biópsia ou aspirado de medula óssea (com citometria de fluxo e teste citogenético):

- Apenas considerada se características de esfregaço atípico estiverem presentes. Também pode ser considerada em pacientes sem resposta clínica à terapia medicamentosa ou antes da esplenectomia.

## Exclusão de causas secundárias

A exclusão de muitas PTIs secundárias é de fundamental importância, pois a maioria dessas formas pode ter uma história natural diferente e exigir um manejo diferenciado (por exemplo, o tratamento da doença subjacente, como lúpus eritematoso sistêmico ou terapia antirretroviral para HIV recém-diagnosticado; o manejo do quadro agudo de PTI também pode ser necessário se a trombocitopenia aguda ou sintomas/sinais de sangramento estiverem presentes).

Os testes de vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite C e *Helicobacter pylori* são indicados para pacientes com fatores de risco específicos ou provenientes de regiões com alta prevalência dessas doenças (por exemplo, no sul da Europa e na Europa Oriental, América do Sul e Ásia).[14] [15]

Uma avaliação de infecção por *H pylori* por meio do teste respiratório da ureia ou do teste do antígeno fecal está indicada em regiões de alta prevalência, quando há evidência de PTI na presença da infecção, e na correção da PTI após o tratamento antimicrobiano do *H pylori*. [12] No entanto, deve-se observar que contagens plaquetárias muito baixas (ou seja,  $<10 \times 10^9/L$  [ $<10 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) geralmente não são observadas em pacientes com infecção por *H pylori*, e a erradicação da infecção não é considerada curativa para PTI. O teste quantitativo do nível de imunoglobulina pode revelar imunodeficiência comum variável ou deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA).

Outros exames a serem considerados são os testes de função tireoidiana (TFTs) e testes de gravidez para mulheres em idade fértil. Os testes de função tireoidiana (TFTs) e anticorpos antitireoidianos são usados porque aproximadamente 8% a 14% dos pacientes com PTI desenvolvem hipertireoidismo clínico no acompanhamento a longo prazo ou desenvolvem anticorpos antitireoglobulina.[16] Além disso, a trombocitopenia leve tem sido associada ao hipertireoidismo (redução da sobrevivência de plaquetas) e hipotireoidismo (possível diminuição da produção de plaquetas), que podem ser resolvidos com a



restauração do estado clínico eutireoideo.[12] O teste de gravidez deve ser considerado em mulheres em idade fértil, já que alguns tratamentos usados para PTI devem ser evitados durante a gravidez (por exemplo, rituximabe e agonistas de receptores de trombopoietina).

## Fatores de risco

### Fortes

#### mulheres em idade fértil

- A PTI é mais prevalente em mulheres em idade fértil.[7] [8] [11] A coexistência de outros fatores ou doenças leva ao diagnóstico de PTI secundária.

#### <10 ou >65 anos de idade

- A PTI é mais prevalente nos menores de 10 anos e naqueles com mais de 65 anos. A coexistência de outros fatores ou doenças leva ao diagnóstico de PTI secundária.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco são mulheres em idade fértil e homens e mulheres <10 ou >65 anos de idade.

#### sangramento (comum)

- Sinais de sangramento (por exemplo, hematomas, petéquias, bolhas hemorrágicas) podem ser variáveis na PTI.
- Petéquias são pequenas manchas vermelhas ou roxas (cerca de 1 a 5 mm de diâmetro) na pele ou nas mucosas que indicam pequenas hemorragias capilares. Podem aparecer em qualquer parte do corpo, particularmente se a trombocitopenia for grave, mas é mais frequente nos membros inferiores.
- Muitas vezes coexistem bolhas hemorrágicas de 3 a 5 mm de diâmetro na superfície da mucosa da cavidade oral e língua.
- É comum pequeno sangramento cutâneo-mucoso (por exemplo, sangramento na gengiva), mas o sangramento grave com risco de vida é raro (<5%).[17]
- Grandes hematomas espontâneos podem aparecer nos braços e pernas. A doença grave pode estar associada a hematomas no tronco.
- É importante diferenciar entre o sangramento cutâneo-mucoso devido à trombocitopenia e o sangramento visceral tardio característico dos distúrbios de coagulação.
- Uma história de sangramento prévio sugere diagnósticos alternativos.

#### ausência de sintomas sistêmicos (comum)

- Especificamente, chama a atenção perda de peso, febre e sintomas de doenças autoimunes, como artralgias, erupções cutâneas, alopecia e trombose venosa.
- Esses sintomas direcionam a investigação para outras patologias.

#### ausência de medicamentos que causam trombocitopenia (comum)

- A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é um diagnóstico de exclusão. O uso de heparina, bebidas alcoólicas, quinina/quinidina, sulfonamidas e muitos outros medicamentos pode causar trombocitopenia induzida por drogas.

### ausência de esplenomegalia ou hepatomegalia (comum)

- Menos de 3% dos pacientes com PTI têm esplenomegalia. Isso é semelhante à porcentagem de pessoas normais com um baço palpável.

### linfadenopatia ausente (comum)

- A presença de linfadenopatia deve direcionar a investigação para etiologias linfoproliferativas, autoimunes ou infecciosas.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>hemograma completo e esfregaço de sangue periférico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O esfregaço de sangue periférico diferencia entre trombocitopenia verdadeira e pseudotrombocitopenia (plaquetopenia de forma espúria nas amostras de sangue coletadas em frascos contendo ácido etilenodiaminotetracetato [EDTA]; ocorre em cerca de 0.1% dos adultos; isso pode ser descoberto por contagem plaquetária normal no esfregaço de sangue periférico ou usando um tubo contendo citrato em vez de um tubo de EDTA).</li> <li>• Não deve haver qualquer evidência de mielodisplasia ou outros distúrbios (por exemplo, anomalia de Pelger-Huet, eritrócitos nucleados, esquistócitos, granulócitos imaturos, linfócitos granulares grandes). As outras linhagens celulares (por exemplo, células vermelhas e células brancas) devem estar normais.</li> </ul>	<b>contagem plaquetária</b> <b>&lt;100 × 10<sup>9</sup>/L (&lt;100 × 10<sup>3</sup>/microlitro)</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>sorologia do HIV</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deve ser realizada em pacientes com fatores de risco para infecção por HIV para descartar um diagnóstico diferencial importante.</li> </ul>	<b>negativo</b>
<b>teste respiratório para <i>Helicobacter pylori</i> ou teste do antígeno fecal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deve ser realizado em regiões com grande prevalência de infecção por <i>H pylori</i> (por exemplo, sul da Europa e Europa Oriental, América do Sul e Ásia).<sup>[14] [15]</sup> Deve-se observar que contagens plaquetárias muito baixas (ou seja, &lt;10 × 10<sup>9</sup>/L (&lt;100 × 10<sup>3</sup>/microlitro)) geralmente não são observadas em pacientes com infecção por <i>H pylori</i>.</li> </ul>	<b>negativo</b>
<b>sorologia da hepatite C</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O teste é recomendado em populações de risco.<sup>[18]</sup></li> </ul>	<b>negativo</b>

Exame	Resultado
<b>testes da função tireoidiana</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiper ou hipotireoidismo oculto pode causar trombocitopenia.</li> <li>Devem ser realizados antes da esplenectomia eletiva, pois é importante para excluir todas as possíveis causas reversíveis de trombocitopenia antes de submeter o paciente aos riscos do procedimento.</li> <li>Não é uma causa comum o suficiente para verificar em exame laboratorial inicial se o paciente é assintomático.</li> </ul>	<b>pode ser hiper ou hipotireoide</b>
<b>imunoglobulinas quantitativas</b>	<b>pode revelar imunodeficiência comum variável ou deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA)</b>
<b>biópsia/aspiração da medula óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser considerado naqueles com um esfregaço anormal. Também pode ser considerado naqueles sem resposta clínica ao tratamento clínico ou que estão sendo considerados para esplenectomia.</li> </ul>	<b>megacariócitos aumentados; nenhuma evidência de neoplasia maligna; sem citometria de fluxo ou anormalidades citogenéticas</b>
<b>teste de gravidez</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O teste de gravidez deve ser considerado em mulheres em idade fértil, já que alguns tratamentos usados para PTI devem ser evitados durante a gravidez (por exemplo, rituximabe, fostamatinibe e agonistas de receptores de trombopoietina).</li> </ul>	<b>podem ser positivos ou negativos</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Pseudotrombocitopenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma contagem plaquetária falsamente baixa causada pela aglutinação quando a amostra é exposta ao etilenodiaminotetracetato de dissódio ocorre em 0.1% dos adultos.</li> <li>• O rápido reconhecimento desta condição benigna evita a exposição a testes diagnósticos e tratamentos potencialmente perigosos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A aglutinação ex vivo, ou aglomeração, pode resultar em uma contagem plaquetária falsamente baixa em contadores automáticos porque a máquina é incapaz de detectar e contar individualmente as plaquetas que compõem um grupo. Isso pode representar de 15% até 30% de todos os casos de trombocitopenia isolada.<sup>[19]</sup></li> <li>• O esfregaço de sangue periférico mostra aglomerados de plaquetas.</li> <li>• Também pode ser observado o satelitismo plaquetário, quando as plaquetas formam um anel ao redor dos neutrófilos.</li> </ul>
<b>Trombocitopenia congênita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História familiar positiva de trombocitopenia congênita.</li> <li>• Esta é uma categoria ampla, que inclui distúrbios de MYH9 e diversas síndromes congênitas, tais como a síndrome de Paris-Trousseau.</li> <li>• O sangramento pode ser pior que o esperado para a contagem plaquetária referida, já que a função e a produção das plaquetas também podem estar prejudicadas.</li> <li>• Os distúrbios congênitos podem estar associados a dismorfismo facial, defeitos cardíacos, retardo mental, anormalidades esqueléticas, surdez neurossensorial de alto tom, nefrite e catarata.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrotrombócitos e corpúsculos de Dohle como inclusões em leucócitos no esfregaço de sangue periférico.</li> <li>• Uma subpopulação de plaquetas com grânulos alfa gigantes é observada na síndrome de Paris-Trousseau.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Trombocitopenia adquirida (por exemplo, relacionada à doença hepática ou ingestão de bebidas alcoólicas)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grande quantidade de bebidas alcoólicas pode suprimir diretamente a produção de plaquetas na medula óssea.[20] A trombopoetina é produzida no fígado; portanto, uma função de síntese do fígado gravemente alterada pode resultar na diminuição do estímulo para a produção de plaquetas.</li> <li>O exame físico pode demonstrar sinais de insuficiência hepática, incluindo esplenomegalia, ascite, varizes, aranhas vasculares, eritema palmar e ginecomastia.</li> <li>A esplenomegalia maciça decorrente de doença hepática pode levar a um pool esplênico exagerado e trombocitopenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gama-glutamiltanspeptidase, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase elevadas.</li> <li>Prolongamento do tempo de protrombina.</li> <li>Diminuição de albumina sérica.</li> <li>Esfregaço de sangue periférico megaloblástico com eritrócito macrocítico, neutrófilos hipersegmentados e corpos de Howell-Jolly (restos cromossômicos no eritrócito), sugerem deficiência de vitamina B12 ou folato.</li> </ul>
<b>Púrpura trombocitopênica trombótica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podem demonstrar alterações neurológicas ou febre, como também sinais de anemia e trombocitopenia.</li> <li>Diagnosticada durante a gestação no pós-natal em 12% a 25% dos casos, com 75% desses casos ocorrendo perto do momento do parto.[21]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O hemograma completo mostra anemia e trombocitopenia com eritrócitos fragmentados (esquistócitos) no esfregaço de sangue (esfregaço microangiopático).</li> <li>Lactato desidrogenase elevada e haptoglobulina reduzida.</li> </ul>
<b>Hipertensão maligna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes têm pressão arterial gravemente elevada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O hemograma completo mostra um quadro microangiopático com anemia, trombocitopenia e eritrócitos fragmentados (esquistócitos) no esfregaço de sangue.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Coagulação intravascular disseminada (CIVD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A CIVD é um distúrbio da coagulação que ocorre no cenário de outras condições clínicas, como sepse, trauma, malignidade, gestação e embolia devido ao líquido amniótico.</li> <li>Geralmente os pacientes estão muito mal com sangramento significativo devido a defeitos da coagulação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O hemograma completo mostra um quadro microangiopático com anemia, trombocitopenia e eritrócitos fragmentados (esquistócitos) no esfregaço de sangue.</li> <li>Prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada.</li> <li>Dímero D elevado.</li> </ul>
<b>Sepse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes com sepse podem desenvolver trombocitopenia. Esses pacientes apresentam hipotensão e outros sintomas de sepse. O tratamento da infecção subjacente deve corrigir a trombocitopenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contagem de leucócitos elevada com desvio à esquerda.</li> <li>Esfregaço de sangue periférico pode mostrar vacúolos no citoplasma de neutrófilos, os quais são altamente específicos para a bacteremia.</li> <li>As hemoculturas podem ser positivas.</li> <li>Trombocitopenia e anemia estão frequentemente relacionadas ao fenômeno de CIVD concomitante.</li> </ul>
<b>Trombocitopenia gestacional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Em geral, a trombocitopenia gestacional é mais comum e mais leve que a PTI. Ocorre na gestação avançada e recupera-se completamente após o parto.</li> <li>A trombocitopenia gestacional não oferece risco para o bebê, ao passo que a PTI na gestação pode causar trombocitopenia neonatal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há nenhum teste definitivo para diferenciar entre trombocitopenia gestacional e PTI na gestação. Geralmente, a contagem plaquetária para a trombocitopenia gestacional não fica abaixo de <math>70 \times 10^9/L</math> (<math>70 \times 10^3/\text{microlitro}</math>).</li> <li>Uma contagem plaquetária <math>&lt;100 \times 10^9/L</math> (<math>&lt;100 \times 10^3/\text{microlitro}</math>) durante a gravidez pode indicar outra causa subjacente da trombocitopenia que não seja a trombocitopenia gestacional, como a PTI.[22]</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome mielodisplásica (SMD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A SMD é uma causa rara de trombocitopenia isolada. A incidência aumenta com a idade, de modo que a biópsia de medula óssea (que pode diferenciar PTI de SMD) é recomendada na investigação de pacientes com mais de 60 anos com trombocitopenia isolada.</li> <li>Hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia são incomuns, mas podem estar presentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O hemograma completo geralmente apresenta um decréscimo nas outras linhagens celulares, mas a trombocitopenia isolada pode ocorrer em até 5% dos casos.[23]</li> <li>A punção por agulha grossa (core biopsy) da medula óssea mostra medula hiper celular.</li> <li>A análise citogenética da medula óssea mostra anormalidades cromossômicas.</li> <li>O aspirado e a trefina da medula óssea apresentam displasia de linhagem única ou múltiplas linhagens.</li> </ul>
<b>Doença de Von Willebrand tipo IIB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doença autossômica dominante, de modo que pode haver história familiar conhecida.</li> <li>Uma mutação de ganho de função no fator de Von Willebrand resulta na ligação de plaquetas e depuração plaquetária da circulação.</li> <li>Os pacientes têm sangramento desproporcional à contagem plaquetária.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminuição da atividade do fator de Von Willebrand.</li> <li>Agregação plaquetária induzida por ristocetina elevada.</li> <li>Diminuição de grandes múltímeros do fator de Von Willebrand na eletroforese.</li> </ul>
<b>Esplenomegalia/hiperesplenismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A esplenomegalia pode levar a um pool reversível de até 90% da contagem plaquetária total, enquanto o hiperesplenismo resulta na destruição precoce de plaquetas no baço.</li> <li>Os pacientes podem ter esplenomegalia palpável e sinais da causa subjacente da esplenomegalia, como linfadenopatia devido ao linfoma ou icterícia e telangiectasia na hipertensão portal decorrente de doença hepática. Considere também um diagnóstico da doença de Gaucher ou outros distúrbios de armazenamento metabólico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ultrassonografia e tomografia computadorizada (TC) mostram esplenomegalia.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Trombocitopenia induzida por medicamentos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A história completa sobre medicamentos e suplementos fitoterápicos é importante para a identificação de prováveis medicamentos desencadeantes.</li> <li>• Muitos medicamentos foram implicados, incluindo quinidina, quinina, rifampicina e Bactrim. Remédios fitoterápicos também podem estar implicados, incluindo água tônica (contém quinina) e tahine (um dos ingredientes do hommus).</li> <li>• A trombocitopenia é resolvida com a interrupção do medicamento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O diagnóstico é clínico.</li> <li>• Teste positivo de anticorpos associados a medicamentos (realizado em laboratórios especializados).</li> </ul>
<b>Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A história de medicamentos revelará o uso de heparina ou heparina de baixo peso molecular.</li> <li>• A TIH afeta até 5% dos pacientes expostos à heparina. A trombocitopenia ocorre geralmente de 5 a 14 dias após o início da terapia com heparina (mas pode ocorrer mais cedo se há exposição prévia de heparina).</li> <li>• Até 55% dos pacientes com TIH não tratada desenvolverão trombose (por exemplo, trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar).[24]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo para anticorpos contra TIH anti-fator 4 plaquetário quando expostos a heparina no ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA); ensaio de liberação de serotonina positivo.</li> </ul>
<b>Pré-eclâmpsia grave</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nova elevação de pressão arterial e proteinúria após a 20ª semana de gestação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteína urinária elevada.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia (HELLP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipicamente, ocorre em gestantes que já têm hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia.</li> <li>• Os pacientes são hipertensos e podem se queixar de cefaleia, náuseas e desconforto abdominal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina baixa, haptoglobina baixa e bilirrubina não conjugada elevada compatível com anemia hemolítica.</li> <li>• Testes da função hepática elevados.</li> <li>• Plaquetopenia.</li> <li>• Pode haver estudos de coagulação anormal se há presença de CIVD.</li> </ul>
<b>Esteatose hepática aguda da gravidez</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A coagulopatia geralmente precede a trombocitopenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem de leucócitos elevada com desvio à esquerda.</li> <li>• Bilirrubina total aumentada para níveis de <math>\geq 4</math> mg/dL.</li> <li>• Hipoglicemia.</li> <li>• Enzimas hepáticas elevadas.</li> <li>• Outras anormalidades laboratoriais podem incluir acidose metabólica, creatinina sérica, ureia e ácido úrico elevado.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Recomendações para uma segura contagem plaquetária em adultos<sup>[12]</sup>

A contagem plaquetária exata necessária para qualquer procedimento é desconhecida, mas os seguintes valores são oferecidos para orientação:

- Tratamento dentário (desincrustação, limpeza profunda)  $\geq 20-30 \times 10^9/L$  ( $\geq 20-30 \times 10^3/\text{microlitro}$ )
- Extrações simples  $\geq 30 \times 10^9/L$  ( $\geq 30 \times 10^3/\text{microlitro}$ )
- Extrações complexas  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ )
- Bloqueio dental regional  $\geq 30 \times 10^9/L$  ( $\geq 30 \times 10^3/\text{microlitro}$ )
- Cirurgia de pequeno porte  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ )
- Cirurgia de grande porte  $\geq 80 \times 10^9/L$  ( $\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$ )
- Parto normal e cesárea  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ )
- Anestesia espinal ou epidural  $\geq 80 \times 10^9/L$  ( $\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$ ).

## Abordagem passo a passo do tratamento

Diferentes modalidades e objetivos de tratamento devem ser considerados para as várias fases da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Em geral, pacientes assintomáticos não necessitam de tratamento imediato; a observação é aconselhada.[25] No entanto, é importante observar que o fenótipo pode ser variável, de maneira que os pacientes com contagem plaquetária tão baixa como  $20 \times 10^9/L$  ( $20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) podem descrever sintomas mínimos. Geralmente, uma contagem plaquetária de  $20\text{-}30 \times 10^9/L$  ( $20\text{-}30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) é definida como o limite para o tratamento, devido ao aumento do risco de sangramento quando a contagem plaquetária chega a esse nível.[25] Os pacientes tratados acima de  $30 \times 10^9/L$  ( $30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ), com base unicamente na contagem plaquetária, sem considerar os sintomas de sangramento, podem apresentar maior morbidade decorrente da terapia que dos sintomas de sangramento subjacentes associados à PTI.[26] Em última análise, a decisão de tratar deve ser individualizada, levando em conta fatores como gravidade dos sintomas de sangramento, risco de sangramento, risco de efeitos colaterais do tratamento, estilo de vida (por exemplo, estar empregado em uma profissão de alto risco de lesão ou participar de atividades de risco de lesão) e preferência do paciente.[25]

### Tratamento de emergência

Todos os pacientes (crianças ou adultos) com sangramento que representa risco à vida ou a um órgão, independentemente da contagem plaquetária, precisam de tratamento emergencial com uma abordagem terapêutica combinada com transfusão de plaquetas, um corticosteroide (por exemplo, prednisolona, metilprednisolona ou dexametasona) e imunoglobulina intravenosa (IGIV). O tratamento de emergência pode demorar 1-5 dias para surtir efeito, e geralmente dura 2-4 semanas, independentemente de o paciente ter tido ou não uma esplenectomia prévia.

Embora as plaquetas provavelmente sejam rapidamente destruídas durante a transfusão, há evidências que sugerem que pacientes com sangramento ativo respondem transitoriamente à transfusão.[27] A IGIV pode prolongar a sobrevivência das plaquetas; portanto, a transfusão de plaquetas pode ser mais eficaz se administrada após a infusão de IGIV.[28]

Os agentes antifibrinolíticos ácido aminocaproico e ácido tranexâmico podem ajudar a estabilizar os coágulos que já se formaram. Esses agentes podem ser usados como tratamento adjuvante, pois não afetam a contagem plaquetária. No entanto, eles são contraindicados em pacientes com hematúria porque os coágulos presentes no sistema coletor renal podem ocasionar obstrução da via de saída.

### Tratamento inicial em adultos recém-diagnosticados

O objetivo do tratamento é obter rapidamente uma contagem plaquetária segura para evitar ou interromper hemorragias e, para assegurar uma qualidade de vida aceitável com toxicidades mínimas relacionadas ao tratamento. Cerca de 20% a 30% dos pacientes que têm tratamento inicial não necessitarão terapia adicional.

- Adultos com contagem plaquetária  $\geq 30 \times 10^9/L$  ( $\geq 30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ):
  - Adultos assintomáticos podem ser observados cuidadosamente.
  - Os adultos com sintomas de sangramento e/ou fatores de risco adicionais (por exemplo, submetidos a tratamento antitrombótico, submetidos a uma intervenção que possa causar sangramento, com uma profissão com alto risco de lesões ou que participam de atividades com alto risco de lesão) podem ser tratados com corticosteroide, IGIV ou imunoglobulina

anti-D, de maneira similar a adultos com contagem plaquetária  $<30 \times 10^9/L$  ( $<30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ).

- Adultos com contagem plaquetária  $<30 \times 10^9/L$  ( $<30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ):
  - Um corticosteroide, IGIV e imunoglobulina anti-D são considerados tratamentos de primeira linha.
  - Um corticosteroide é frequentemente o tratamento inicial padrão. Geralmente os pacientes mostrarão uma resposta nas 3 primeiras semanas da corticoterapia. Parar ou reduzir o tratamento com corticosteroides pode resultar em recidiva rapidamente. O prolongamento da dose total após 4 semanas não aumenta a taxa de resposta e pode causar complicações relacionadas aos corticosteroides.
  - A IGIV pode ser usada caso os corticosteroides sejam contraindicados, ou pode ser dada juntamente com um corticosteroide caso seja necessária uma resposta rápida.
  - Os pacientes que são Rh-positivos e não esplenectomizados podem se beneficiar da imunoglobulina anti-D, que demonstrou aumentar a contagem de plaquetas em mais de 70% dos casos (incluindo crianças e adultos).<sup>[29]</sup> A imunoglobulina anti-D pode ser usada de primeira linha nesses pacientes, se disponível. No entanto, a resposta ao tratamento pode ser transitória.<sup>[29]</sup>
- Os pacientes que recebem hemoderivados, como a imunoglobulina anti-D IV ou IGIV, devem ser avaliados quanto a infecções virais transmitidas pelo sangue, incluindo a hepatite B.

## Tratamento em adultos com doença persistente ou crônica

Considera-se que os pacientes que continuam com PTI (ou seja, contagem plaquetária  $\leq 100 \times 10^9/L$  [ $\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) durante um período de 3-12 meses após o diagnóstico (por exemplo, devido à falta de remissão espontânea ou intolerância ou fracasso dos tratamentos de primeira linha) tenham doença persistente; caso a PTI continue após 12 meses, considera-se que os pacientes tenham doença crônica.<sup>[12]</sup> No entanto, a relevância clínica dessas definições é contenciosa. Pode ser mais apropriado identificar pacientes com base em seu perfil clínico, tais como se apresentam doença grave (isto é, sangramento clinicamente relevante) ou um alto risco de sangramento, e individualizar o tratamento de acordo.<sup>[30] [31]</sup>

Geralmente, a PTI em adultos é uma doença crônica. Ocorre remissão espontânea em aproximadamente 5% a 10% dos casos.<sup>[32]</sup> Alguns pacientes com doença crônica ou persistente respondem a tratamentos de primeira linha (por exemplo, corticosteroides, IGIV), mas necessitam de tratamento contínuo para alcançar uma contagem plaquetária que seja segura. A abordagem de tratamento para esses pacientes pode incluir:

- Baixa dose de corticosteroides: a administração de prednisolona pode ser considerada em pacientes com resposta clínica, se forem tolerantes a corticosteroides e não houver contraindicação (por exemplo, diabetes, hipertensão, osteoporose, úlcera péptica). Deve ser usada a posologia mínima eficaz durante o menor tempo possível.
- Infusões repetidas de IGIV: o tratamento sob demanda pode ser usado para pacientes responsivos, se tolerado. A maioria dos pacientes responde inicialmente; entretanto, o aumento das plaquetas é geralmente transitório. É necessário estar alerta a potenciais toxicidades associadas a infusões repetidas de IGIV, como insuficiência renal e trombose. É necessário acompanhamento ambulatorial.

Pacientes com doença crônica ou persistente que são intolerantes ou falharam em tratamentos de primeira linha podem necessitar de tratamento de segunda linha para controlar o sangramento ou reduzir o risco de sangramento. Os tratamentos de segunda linha incluem:

- Micofenolato: um agente imunossupressor com uma taxa de resposta de aproximadamente 50% em pacientes com PTI, incluindo aqueles que tiveram múltiplos tratamentos no passado para doença crônica.[31] O micofenolato é utilizado off-label para PTI.
- Agonistas do receptor de trombopoetina: há dois agonistas do receptor de trombopoetina de segunda geração aprovados para uso como terapia de segunda linha para a PTI crônica: romiplostim e eltrombopague. Nenhum desses agentes compartilha homologia sequencial com a trombopoetina endógena. Em ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, tanto romiplostim quanto eltrombopague induziram, no prazo de 10 a 14 dias, um aumento da contagem plaquetária, relacionado à dose, acima de  $50 \times 10^9/L$  ( $50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) em 70% ou mais dos pacientes com PTI crônica previamente não responsivos ou recidivantes após um ou mais tratamentos, incluindo a esplenectomia.[33] [34] [35] [36] Redução ou descontinuação do tratamento concomitante para PTI e redução do sangramento também foram relatados nos ensaios clínicos. Segurança e eficácia em longo prazo também foram demonstradas com o eltrombopague.[37] Estudos desses agentes em longo prazo parecem ter diminuído as preocupações iniciais sobre risco trombótico, aumento da reticulina na medula óssea e o potencial para a promoção da neoplasia.[38] No entanto, a trombocitopenia rebote ainda pode ser um problema significativo com romiplostim se as doses forem perdidas. Em casos de falha de tratamento ou intolerância a um agente, trocar entre romiplostim e eltrombopague pode ser eficaz.[39] Os agonistas do receptor de trombopoetina requerem administração contínua indefinida, pois as contagens plaquetárias tendem a retornar aos níveis basais após a interrupção do tratamento; no entanto, há dados limitados que sugerem que a resposta pode ser mantida em 10% a 20% dos pacientes.[39] Como poucos pacientes permanecem em remissão após a interrupção desses tratamentos, pode ser útil interromper o tratamento naqueles que atingem a remissão completa na posologia mais baixa; no entanto, não há evidências de ensaios clínicos para dar suporte a essa abordagem.
- Rituximabe: um anticorpo monoclonal que tem como alvo o CD20 (um marcador de células B). Tem uma taxa de resposta de aproximadamente 60% em pacientes adultos com PTI.[12] [40] [41] Em estudos retrospectivos não controlados, uma resposta duradoura (3-5 anos) a rituximabe foi relatada em aproximadamente 15% a 20%.[12] [42] O uso do rituximabe é severamente limitado por toxicidades significativas, incluindo a preocupação com um aumento do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva quando usado em pacientes com distúrbios autoimunes.[43] Há também algumas preocupações sobre os desfechos da gestação após a exposição materna ao rituximabe.[44] Além disso, o rituximabe é contraindicado nos pacientes com infecção ativa por hepatite B. A cobertura de lamivudina e o monitoramento do DNA são necessários em pacientes que recebem rituximabe e apresentam evidência de infecção prévia por hepatite B. O rituximabe é usado off-label para a PTI.
- Fostamatinibe: um inibidor de tirosina quinase esplênica (Syk) aprovado nos EUA para uso como terapia de segunda linha para PTI crônica. Em dois ensaios clínicos paralelos controlados e randomizados com duração de 24 semanas, realizados com pacientes adultos com PTI crônica ou persistente sem resposta clínica aos tratamentos anteriores, uma resposta estável (ou seja, contagem plaquetária  $\geq 50 \times 10^9/L$  [ $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ] por pelo menos 4 das últimas 6 visitas de acompanhamento a cada 2 semanas do ensaio) foi alcançada em 18% dos pacientes que receberam fostamatinibe, comparado a 2% dos que receberam placebo.[45]

O objetivo do tratamento para pacientes com doença crônica ou persistente é aumentar a contagem plaquetária para controlar sangramentos clinicamente relevantes ou minimizar o risco de sangramento importante com toxicidade mínima, enquanto se aguarda a melhora ou remissão espontânea. No entanto, após mais de 12 meses do diagnóstico, as melhoras são muito menos prováveis.

Em casos de falha do tratamento ou intolerância com um medicamento de segunda linha, pode ser considerada a mudança para outro medicamento de segunda linha ou esplenectomia.

## Esplenectomia em adultos

A esplenectomia é considerada um tratamento de segunda linha, mas geralmente é adiada até 12 meses após o diagnóstico. Além disso, há uma crescente relutância dos pacientes e seus médicos em submeter-se ou propor esplenectomia, especialmente considerando que medicamentos eficazes de segunda linha estão disponíveis.

O objetivo da esplenectomia é a cura ou a remissão duradoura. Uma revisão sistemática mostrou uma resposta completa (ou seja, contagem plaquetária  $\geq 100 \times 10^9/L$  [ $\geq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ] por 30 dias ou mais sem nenhum tratamento adicional para a PTI) com a esplenectomia em aproximadamente 66% dos casos.[46] A esplenectomia pode ser considerada em pacientes que tiverem tido falha nos tratamentos de primeira linha e estejam aptos à cirurgia. No entanto, a decisão final deve ser baseada em uma discussão aberta com o paciente, orientada pelo médico, sobre os prós e contras da esplenectomia. Os medicamentos de segunda linha (por exemplo, micofenolato, rituximabe, agonistas do receptor de trombopoetina, fostamatinibe) também deve ser discutidos, caso ainda não tenham sido tentados. Os pacientes com contagem plaquetária pré-operatória  $>20 \times 10^9/L$  ( $>20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) podem ser submetidos à esplenectomia com segurança. No entanto, podem ser usados IGIV e/ou corticosteroides orais alguns dias antes da cirurgia para elevar a contagem plaquetária a um nível mais seguro, como  $>50 \times 10^9/L$  ( $>50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ). Em pacientes com doença refratária que requerem tratamento imediato, a esplenectomia pode ser realizada se a contagem plaquetária for  $\leq 20 \times 10^9/L$  ( $\leq 20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ), e até mesmo se for baixa como  $5 \times 10^9/L$  ( $5 \times 10^3/\text{microlitro}$ ), pois a contagem plaquetária pode aumentar com rapidez após o clampeamento da artéria esplênica. Pelo menos 2 semanas antes da esplenectomia, os pacientes devem receber vacina pneumocócica polivalente, vacina contra Haemophilus influenzae tipo b e vacina meningocócica quadrivalente polissacarídica.[47] A vacinação pode ser ineficaz em pacientes tratados com rituximabe no período de 6 meses. As vacinas de conjugado de proteína são preferidas. A revacinação pneumocócica polivalente é necessária a cada 5 anos.[48] Os pacientes que não respondem à esplenectomia devem ser avaliados quanto à presença de um baço acessório por meio de exame com radionuclídeos ou ressonância nuclear magnética, sobretudo se o esfregaço de sangue periférico não mostra evidências de esplenectomia (isto é, corpos de Howell-Jolly).

## Tratamento em crianças

A PTI parece ser uma condição benigna para a maioria das crianças afetadas, e sangramentos importantes (mesmo com trombocitopenia grave prolongada) parecem ser raros, como relatado em um estudo de registro envolvendo 1345 pacientes.[49] Alguns estudos sugerem que 30% a 70% das crianças se recuperam espontaneamente da trombocitopenia grave em até 3 semanas.[12] [17] [50] A maioria das manifestações está limitada à pele.

O tratamento é aconselhado apenas na presença de sintomas de sangramento importante (por exemplo, hemorragia da mucosa).[49] No entanto, em alguns países, o limite para o tratamento de crianças é menor. O tratamento inicial é com um corticosteroide, IGIV ou imunoglobulina anti-D. É apropriado observar crianças assintomáticas ou com sintomas de pequenos sangramentos (por exemplo,



hematomas, petéquias, púrpura), pois a maioria atingirá uma normalização da contagem plaquetária. É importante reduzir o risco de trauma nesses pacientes e evitar quaisquer medicamentos antiplaquetários (por exemplo, aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais).

Um corticosteroide é o tratamento de primeira linha usual. A IGIV e imunoglobulina anti-D (se disponível) pode ser usada como primeira linha se os corticosteroides forem contraindicados. No entanto, a imunoglobulina anti-D é recomendada apenas em pacientes Rh-positivos e não esplenectomizados.[25]  
[29]

O micofenolato, o rituximabe e os agonistas do receptor de trombopoetina (eltrombopague ou romiplostim) devem ser considerados para crianças que tiveram falha ou são intolerantes aos tratamentos de primeira linha (por exemplo, corticosteroides, IGIV).

Em uma revisão sistemática que avaliou o rituximabe para crianças com PTI, foi relatada uma "resposta completa" ao rituximabe (ou seja, contagem plaquetária  $>100 \times 10^9/L$  [ $>100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) em aproximadamente 39% dos pacientes tratados, e uma "resposta" (ou seja, contagem plaquetária  $>30 \times 10^9/L$  [ $>30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) foi relatada em aproximadamente 68% dos pacientes, com uma duração média da resposta de 12.8 meses.[51] No entanto, apenas 26% dos pacientes (crianças e adultos) tratados com rituximabe continuam a ter uma resposta após 5 anos.[42]

Em ensaios clínicos controlados e randomizados, ficou comprovado que o eltrombopague e o romiplostim são seguros e eficazes para crianças de 1 a 17 anos com PTI crônica ou persistente.[52]  
[53] [54] No ensaio PETIT, 62% das crianças que receberam eltrombopague alcançaram uma contagem plaquetária  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) durante as semanas 1 a 6 da fase randomizada do ensaio clínico, comparado a 32% das que receberam placebo.[52] No ensaio PETIT2, 40% das crianças que receberam eltrombopague alcançaram uma contagem plaquetária  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) por pelo menos 6 das últimas 8 semanas da fase randomizada do ensaio clínico, comparado a 3% das que receberam placebo.[53] No ensaio com romiplostim, 52% das crianças que receberam romiplostim alcançaram uma contagem plaquetária  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) por pelo menos 6 das últimas 8 semanas do ensaio clínico, comparadas a 10% das que receberam placebo.[54]

O eltrombopague e o romiplostim são licenciados para uso em crianças  $>1$  ano de idade com PTI crônica refratária a outros tratamentos (por exemplo, corticosteroides, IGIV), mas o uso do micofenolato e do rituximabe em crianças é off-label.

As crianças podem ser candidatas a esplenectomia se apresentarem doença crônica ou persistente e não tiverem resposta clínica ou forem intolerantes a intervenções farmacológicas. No entanto, isso deve ser adiado por pelo menos 12 meses, a menos que seja necessário tratamento imediato (por exemplo, para melhorar a qualidade de vida).

Em crianças submetidas à esplenectomia, a profilaxia pré-operatória com IGIV ou corticosteroides orais pode ser considerada para reduzir o risco de sangramento intraoperatório.

## PTI e gestação

A trombocitopenia na gestação pode ser decorrente de uma causa relacionada à gestação, em vez de PTI.[55] Entre as causas não relacionadas à PTI, as seguintes devem ser consideradas e excluídas:



- Trombocitopenia gestacional; a causa não PTI mais comum de trombocitopenia na gravidez (70% a 80%); normalmente caracteriza-se por uma contagem plaquetária  $>70 \times 10^9/L$  ( $>70 \times 10^3/\text{microlitro}$ ); geralmente se manifesta no segundo trimestre
- Distúrbios hipertensivos
- Púrpura trombocitopênica trombótica
- Síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia (HELLP)
- Esteatose hepática aguda
- Outros distúrbios autoimunes (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico ou síndrome antifosfolipídica).

Uma vez que um diagnóstico de PTI primária tiver sido feito, os critérios para começar o tratamento são os mesmos que para a PTI não relacionada à gestação. Os corticosteroides e/ou a IGIV são considerados seguros. Em um pequeno estudo envolvendo gestantes Rh-positivas e não esplenectomizadas, a imunoglobulina anti-D mostrou-se segura e eficaz tanto para a mãe quanto para o feto no segundo e terceiro trimestre.[56] Pacientes gestantes são mais bem encaminhadas a uma equipe que inclua um hematologista e um ginecologista.

Pacientes gestantes com doença sem resposta clínica aos corticosteroides orais ou IGIV iniciais devem ser tratadas com metilprednisolona em alta dose, de preferência em combinação com IGIV e/ou azatioprina.[57]

A esplenectomia raramente é realizada em gestantes; no entanto, caso seja necessária (por exemplo, para doença refratária grave) e a paciente concorde com o procedimento, o ideal é realizá-la no segundo trimestre, podendo ser feita por laparoscopia. Pelo menos 2 semanas antes da esplenectomia, os pacientes devem receber vacina pneumocócica polivalente, vacina contra H influenzae tipo b e vacina meningocócica quadrivalente de polissacarídeos.[47] As vacinas de conjugado de proteína são preferidas. A revacinação pneumocócica polivalente é necessária a cada 5 anos.[48] Pode ser feita uma transfusão de plaquetas para aumentar a contagem plaquetária se esta for  $<20 \times 10^9/L$  ( $<20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ); no entanto, as infusões devem ser realizadas com precaução, pois pode ocorrer trombocitose após a esplenectomia.

## Pacientes pré-operatórios e pré-parto

Pacientes pré-operatórios e pré-parto com PTI devem ter níveis de plaquetas suficientes, o que pode ser alcançado com IGIV e/ou corticosteroides, ou agonistas do receptor de trombopoetina. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50] Em gestantes, uma contagem plaquetária desejada  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) é recomendada em caso de parto cesáreo.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Inicial

( resumo )

**todos os pacientes (criança ou adulto): com sangramento com risco de vida ou risco aos órgãos**

**Inicial ( resumo )**

■ sem hematúria	1a	IGIV associada a corticosteroide e transfusão de plaquetas
	adjunto	antifibrinolítico

**Agudo ( resumo )****criança recém-diagnosticada**

■ assintomática ou com sintomas de sangramento de pequeno porte	1a	observação
■ com sintomas de sangramento importante	1a	corticosteroide ou IGIV ou imunoglobulina anti-D

**adulto recém-diagnosticado (gestante ou não gestante)**

■ contagem plaquetária $\geq 30 \times 10^9/L$ ( $\geq 30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ): assintomático sem fatores de risco adicionais	1a	observação
■ contagem plaquetária $\geq 30 \times 10^9/L$ ( $\geq 30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ): com sintomas de sangramento e/ou fatores de risco adicionais	1a	corticosteroide e/ou IGIV
	1a	imunoglobulina anti-D
■ contagem plaquetária $< 30 \times 10^9/L$ ( $< 30 \times 10^3/\text{microlitro}$ )	1a	corticosteroide e/ou imunoglobulina intravenosa (IGIV)
	1a	imunoglobulina anti-D

**Em curso ( resumo )****crianças: doença persistente ou crônica**

	1a	micofenolato
	1a	rituximabe
	1a	agonista do receptor de trombopoetina
	2a	esplenectomia (associada a tratamento para alcançar o nível de plaquetas desejado)

Em curso		( resumo )
<b>não gestantes: doença persistente ou crônica</b>		
	1a	baixa dose de corticosteroides
	1a	infusões repetidas de IGIV
	2a	micofenolato
	2a	agonista do receptor de trombopoetina
	2a	rituximabe
	2a	fostamatinibe
	2a	esplenectomia (associada a tratamento para alcançar o nível de plaquetas desejado)
<b>gestantes: doença persistente ou crônica</b>		
	1a	alta dose de metilprednisolona
	adjunto	IGIV e/ou azatioprina
	adjunto	esplenectomia

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Inicial

**todos os pacientes (criança ou adulto): com sangramento com risco de vida ou risco aos órgãos**

**todos os pacientes (criança ou adulto): com sangramento com risco de vida ou risco aos órgãos**

1a

**IGIV associada a corticosteroide e transfusão de plaquetas**

#### Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: crianças e adultos: 1 g/kg por via intravenosa em dose única, uma segunda dose pode ser administrada se houver uma resposta insatisfatória ao tratamento inicial; ou 400 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-5 dias

--E--

» **prednisolona**: crianças e adultos: 1-2 mg/kg/dia por via oral  
Tem como objetivo um esquema de retirada gradual ou a interrupção da terapia o mais rápido possível para evitar efeitos colaterais.

-ou-

» **metilprednisolona**: crianças: 30 mg/kg/dia por via oral durante 3 dias, em seguida 20 mg/kg/dia por 4 dias; adultos: 30 mg/kg/dia por via oral por 7 dias

-ou-

» **dexametasona**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 40 mg/dia por via oral

--E--

» **transfusão plaquetária**

» Todos os pacientes (crianças ou adultos) com sangramento que representa risco à vida ou a um órgão, independentemente da contagem plaquetária, precisam de tratamento emergencial com uma abordagem terapêutica combinada com transfusão de plaquetas, um corticosteroide e imunoglobulina intravenosa (IGIV).

» O tratamento de emergência pode demorar 1-5 dias para surtir efeito, e geralmente dura 2-4 semanas, independente de o paciente ter tido ou não uma esplenectomia prévia.

» Embora as plaquetas provavelmente sejam rapidamente destruídas durante a

## Inicial

■ **sem hematúria**

**adjunto**

transusão, há evidências que sugerem que pacientes com sangramento ativo respondem transitoriamente à transfusão.[27] A IGIV pode prolongar a sobrevivência das plaquetas; portanto, a transfusão de plaquetas pode ser mais eficaz se administrada após a infusão de IGIV.[28]

» Os pacientes podem responder a doses repetidas, mas essa resposta pode diminuir ao longo do tempo.

**antifibrinolítico**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **ácido aminocaproico**: crianças: 100 mg/kg por via intravenosa como dose de ataque inicialmente, seguidos por infusão de 33.3 mg/kg/hora, máximo de 30 g/dia; adultos: 4-5 g por via intravenosa como dose de ataque inicialmente, seguidas por infusão de 1 g/hora, máximo de 30 g/dia

**OU**

» **ácido tranexâmico**: adultos: 0.5 a 1 g por via oral três vezes ao dia

» O ácido aminocaproico e o ácido tranexâmico inibem a fibrinólise e ajudam a estabilizar os coágulos que já se formaram. Esses agentes podem ser usados como tratamento adjuvante, pois não afetam a contagem plaquetária.

» O ácido aminocaproico e o ácido tranexâmico são contraindicados em pacientes com hematúria, porque os coágulos presentes no sistema coletor renal podem ocasionar obstrução da via de saída.

## Agudo

**criança recém-diagnosticada**

■ **assintomática ou com sintomas de sangramento de pequeno porte**

**1a**

**observação**

» É apropriado observar crianças assintomáticas ou com sintomas de pequenos sangramentos (por exemplo, hematomas, petéquias, púrpura), pois a maioria atingirá uma normalização da contagem plaquetária. No entanto, em alguns países, as crianças com sintomas de sangramento de pequeno porte são tratadas.

## Agudo

..... ■ **com sintomas de sangramento importante**

**1a**

» É importante reduzir o risco de trauma nas crianças e evitar quaisquer medicamentos antiplaquetários (por exemplo, aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais).

» A PTI parece ser uma condição benigna para a maioria das crianças afetadas, e sangramentos importantes (mesmo com trombocitopenia grave prolongada) parecem ser raros, como relatado em um estudo de registro envolvendo 1345 pacientes.[49]

» Alguns estudos sugerem que 30% a 70% das crianças se recuperam espontaneamente da trombocitopenia grave em até 3 semanas.[12] [17] [50] A maioria das manifestações está limitada à pele.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50]

**corticosteroide ou IGIV ou imunoglobulina anti-D**

#### Opções primárias

» **prednisolona**: 1-2 mg/kg/dia por via oral  
Tem como objetivo um esquema de retirada gradual ou a interrupção da terapia o mais rápido possível para evitar efeitos colaterais.

#### Opções secundárias

» **imunoglobulina humana normal**: 1 g/kg por via intravenosa em dose única, uma segunda dose pode ser administrada se houver uma resposta insatisfatória ao tratamento inicial; ou 400 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-5 dias

**OU**

» **imunoglobulina anti-D**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento é aconselhado para crianças recém-diagnosticadas apenas na presença de sintomas de sangramento importante (por exemplo, hemorragia da mucosa).[49] No entanto, em alguns países, o limite para o tratamento de crianças é menor.

» O tratamento inicial é com um corticosteroide, imunoglobulina intravenosa (IGIV) ou imunoglobulina anti-D.

## Agudo

» Os corticosteroides previnem a destruição de plaquetas mediadas imunologicamente na PTI e podem ser considerados uma terapia de primeira linha. A IGIV ou imunoglobulina anti-D (se disponível) pode ser usada como primeira linha se os corticosteroides forem contraindicados. No entanto, a imunoglobulina anti-D é recomendada apenas em pacientes Rh-positivos e não esplenectomizados.[25] [29]

» Há relatos de hemólise grave, até mesmo fatal e insuficiência renal como complicação do uso de imunoglobulina anti-D, mas é raro.[58] [59] Podem ocorrer também reações anafiláticas e de hipersensibilidade imediatas.

» Os pacientes que recebem IGIV ou imunoglobulina anti-D devem ser avaliados quanto a infecções virais transmitidas pelo sangue, incluindo a hepatite B.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50]

### adulto recém-diagnosticado (gestante ou não gestante)

- **contagem plaquetária  $\geq 30 \times 10^9/L$  ( $\geq 30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ): assintomático sem fatores de risco adicionais**

1a

#### observação

» Adultos assintomáticos com contagem plaquetária  $\geq 30 \times 10^9/L$  ( $\geq 30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) sem fatores de risco adicionais (por exemplo, submetidos a tratamento antitrombótico, submetidos a uma intervenção que pode causar sangramento, com uma profissão com alto risco de lesões ou que participam de atividades com alto risco de lesão) não precisam de tratamento imediato; recomenda-se observação estrita.

» Geralmente, a PTI em adultos é uma doença crônica. Ocorre remissão espontânea em aproximadamente 5% a 10% dos casos.[32] Acompanhamento clínico e contagem plaquetária são necessários caso apareçam sintomas de sangramento ou antes de cirurgia/tratamento dentário.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50] Em gestantes, uma contagem plaquetária desejada  $\geq 50 \times 10^9/L$



## Agudo

- contagem plaquetária  $\geq 30 \times 10^9/L$  ( $\geq 30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ); com sintomas de sangramento e/ou fatores de risco adicionais

1a

L ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) é recomendada em caso de parto cesáreo.

**corticosteroide e/ou IGIV**

**Opções primárias**

- » **prednisolona**: 1-2 mg/kg/dia por via oral  
Tem como objetivo um esquema de retirada gradual ou a interrupção da terapia o mais rápido possível para evitar efeitos colaterais.
- ou-
- » **metilprednisolona**: 30 mg/kg/dia por via oral por 7 dias
- ou-
- » **dexametasona**: 40 mg/dia por via oral por 4 dias; repetir o ciclo a cada 2 semanas por 3 ciclos

**--E/OU--**

- » **imunoglobulina humana normal**: 1 g/kg por via intravenosa em dose única, uma segunda dose pode ser administrada se houver uma resposta insatisfatória ao tratamento inicial; ou 400 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-5 dias

» Adultos recém-diagnosticados com contagem plaquetária  $\geq 30 \times 10^9/L$  ( $\geq 30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) com sintomas de sangramento (por exemplo, hematomas, petéquias, púrpura, sangramento da mucosa oral, epistaxe) e/ou fatores de risco adicionais (por exemplo, submetidos a tratamento antitrombótico, submetidos a uma intervenção que pode causar sangramento, com uma profissão com alto risco de lesões ou que participam de atividades com alto risco de lesão) podem ser tratados em primeira linha com um corticosteroide e/ou imunoglobulina intravenosa (IGIV).

» Os corticosteroides previnem a destruição de plaquetas mediadas imunologicamente na PTI e, normalmente, são o tratamento inicial padrão. Geralmente, os pacientes mostrarão uma resposta nas 3 primeiras semanas de terapia. Reduzir ou retirar gradualmente o tratamento com corticosteroides muito cedo pode resultar em recidiva.

» A IGIV pode ser usada caso os corticosteroides sejam contraindicados, ou pode ser dada juntamente com um corticosteroide caso seja necessária uma resposta rápida.

» Os pacientes que recebem IGIV devem ser avaliados quanto a infecções virais transmitidas pelo sangue, incluindo a hepatite B.

## Agudo

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50] Em gestantes, uma contagem plaquetária desejada  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) é recomendada em caso de parto cesáreo.

### 1a imunoglobulina anti-D

#### Opções primárias

» **imunoglobulina anti-D**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes que são Rh-positivos e não esplenectomizados podem se beneficiar da imunoglobulina anti-D, que demonstrou aumentar a contagem de plaquetas em mais de 70% dos casos (incluindo crianças e adultos).[29] A imunoglobulina anti-D pode ser usada de primeira linha nesses pacientes (se disponível), mas a resposta ao tratamento pode ser transitória.[29]

» Em um pequeno estudo envolvendo gestantes Rh-positivas e não esplenectomizadas, a imunoglobulina anti-D mostrou-se segura e eficaz tanto para a mãe quanto para o feto no segundo e terceiro trimestre.[56]

» Há relatos de hemólise grave, até mesmo fatal e insuficiência renal como complicação do uso de imunoglobulina anti-D, mas é raro.[58] [59] Podem ocorrer também reações anafiláticas e de hipersensibilidade imediatas.

» Os pacientes que recebem imunoglobulina anti-D devem ser avaliados quanto a infecções virais transmitidas pelo sangue, incluindo a hepatite B.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50] Em gestantes, uma contagem plaquetária desejada  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) é recomendada em caso de parto cesáreo.

■ **contagem plaquetária**  
 **$< 30 \times 10^9/L$  ( $< 30 \times 10^3/\text{microlitro}$ )**

### 1a corticosteroide e/ou imunoglobulina intravenosa (IGIV)

#### Opções primárias

» **prednisolona**: 1-2 mg/kg/dia por via oral

## Agudo

Tem como objetivo um esquema de retirada gradual ou a interrupção da terapia o mais rápido possível para evitar efeitos colaterais.

**-ou-**

» **metilprednisolona**: 30 mg/kg/dia por via oral por 7 dias

**-ou-**

» **dexametasona**: 40 mg/dia por via oral por 4 dias; repetir o ciclo a cada 2 semanas por 3 ciclos

**--E/OU--**

» **imunoglobulina humana normal**: 1 g/kg por via intravenosa em dose única, uma segunda dose pode ser administrada se houver uma resposta insatisfatória ao tratamento inicial; ou 400 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-5 dias

» Geralmente, adultos recém diagnosticados com contagem plaquetária  $<30 \times 10^9/L$  ( $<30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) requerem tratamento devido ao aumento do risco de sangramento quando a contagem plaquetária chega a esse nível.<sup>[25]</sup>

» Um corticosteroide e/ou imunoglobulina intravenosa (IGIV) são considerados tratamentos de primeira linha.

» Os corticosteroides agem contra a destruição de plaquetas mediadas imunologicamente na PTI e, normalmente, são o tratamento inicial padrão.<sup>[60]</sup> Geralmente os pacientes mostrarão uma resposta nas 3 primeiras semanas de terapia. Reduzir ou retirar gradualmente o tratamento com corticosteroides muito cedo pode resultar em recidiva.

» A IGIV pode ser usada caso os corticosteroides sejam contraindicados, ou pode ser dada juntamente com um corticosteroide caso seja necessária uma resposta rápida.

» Os pacientes que recebem IGIV devem ser avaliados quanto a infecções virais transmitidas pelo sangue, incluindo a hepatite B.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.<sup>[12] [50]</sup> Em gestantes, uma contagem plaquetária desejada  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) é recomendada em caso de parto cesáreo.

### 1a imunoglobulina anti-D

#### Opções primárias

## Agudo

» **imunoglobulina anti-D**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes que são Rh-positivos e não esplenectomizados podem se beneficiar da imunoglobulina anti-D, que demonstrou aumentar a contagem de plaquetas em mais de 70% dos casos (incluindo crianças e adultos).<sup>[29]</sup> A imunoglobulina anti-D pode ser usada de primeira linha nesses pacientes (se disponível), mas a resposta ao tratamento pode ser transitória.

» Em um pequeno estudo envolvendo gestantes Rh-positivas e não esplenectomizadas, a imunoglobulina anti-D mostrou-se segura e eficaz tanto para a mãe quanto para o feto no segundo e terceiro trimestre.<sup>[56]</sup>

» Há relatos de hemólise grave, até mesmo fatal e insuficiência renal como complicação do uso de imunoglobulina anti-D, mas é raro.<sup>[58] [59]</sup> Podem ocorrer também reações anafiláticas e de hipersensibilidade imediatas.

» Os pacientes que recebem imunoglobulina anti-D devem ser avaliados quanto a infecções virais transmitidas pelo sangue, incluindo a hepatite B.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.<sup>[12] [50]</sup> Em gestantes, uma contagem plaquetária desejada  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) é recomendada em caso de parto cesáreo.

## Em curso

**crianças: doença persistente ou crônica**

### 1a micofenolato

#### Opções primárias

» **micofenolato de mofetila**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Considera-se que os pacientes que continuam com PTI (ou seja, contagem plaquetária  $\leq 100 \times 10^9/L$  [ $\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) durante um período de 3-12 meses após o diagnóstico (por exemplo, devido à falta de remissão espontânea

## Em curso

ou intolerância ou fracasso dos tratamentos de primeira linha) tenham doença persistente; caso a PTI continue após 12 meses, considera-se que os pacientes tenham doença crônica.[12]

» Crianças com doença crônica ou persistente podem ser tratadas com micofenolato caso sejam intolerantes ou o tratamento de primeira linha tenha falhado (por exemplo, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa).

» O objetivo do tratamento é aumentar a contagem plaquetária para controlar sangramentos clinicamente relevantes ou minimizar o risco de sangramento importante com toxicidade mínima, enquanto aguarda a melhora ou remissão espontânea.

» Em casos de fracasso do tratamento ou intolerância ao micofenolato, pode ser considerada a mudança para outro medicamento de segunda linha (rituximabe, agonistas do receptor de trombopoetina [eltrombopague ou romiplostim]) ou esplenectomia.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50]

## 1a rituximabe

## Opções primárias

» **rituximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Considera-se que os pacientes que continuam com PTI (ou seja, contagem plaquetária  $\leq 100 \times 10^9/L$  [ $\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) durante um período de 3-12 meses após o diagnóstico (por exemplo, devido à falta de remissão espontânea ou intolerância ou fracasso dos tratamentos de primeira linha) tenham doença persistente; caso a PTI continue após 12 meses, considera-se que os pacientes tenham doença crônica.[12]

» Crianças com doença crônica ou persistente podem ser tratadas com rituximabe caso sejam intolerantes ou o tratamento de primeira linha tenha falhado (por exemplo, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa).

» Foi relatada uma "resposta completa" ao rituximabe (ou seja, contagem plaquetária  $>100 \times 10^9/L$  [ $>100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) em aproximadamente 39% das crianças com

## Em curso

PTI, e uma "resposta" (ou seja, contagem plaquetária  $>30 \times 10^9/L$  [ $>30 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) foi relatada em aproximadamente 68% dos pacientes, com uma duração média da resposta de 12.8 meses.[51] No entanto, apenas 26% dos pacientes (crianças e adultos) tratados com rituximabe continuam a ter uma resposta após 5 anos.[42]

» O objetivo do tratamento é aumentar a contagem plaquetária para controlar sangramentos clinicamente relevantes ou minimizar o risco de sangramento importante com toxicidade mínima, enquanto aguarda a melhora ou remissão espontânea.

» Em casos de fracasso do tratamento ou intolerância a rituximabe, pode ser considerada a mudança para outro medicamento de segunda linha (micofenolato, agonistas do receptor de trombopoetina [eltrombopague ou romiplostim]) ou esplenectomia.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50]

#### 1a **agonista do receptor de trombopoetina**

##### Opções primárias

» **eltrombopague**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

##### OU

» **romiplostim**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Considera-se que os pacientes que continuam com PTI (ou seja, contagem plaquetária  $\leq 100 \times 10^9/L$  [ $\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) durante um período de 3-12 meses após o diagnóstico (por exemplo, devido à falta de remissão espontânea ou intolerância ou fracasso dos tratamentos de primeira linha) tenham doença persistente; caso a PTI continue após 12 meses, considera-se que os pacientes tenham doença crônica.[12]

» Crianças com doença crônica ou persistente podem ser tratadas com agonistas do receptor de trombopoetina (eltrombopague ou romiplostim) caso sejam intolerantes ou o tratamento de primeira linha tenha falhado (por exemplo, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa).

## Em curso

» Em ensaios clínicos controlados e randomizados, ficou comprovado que o eltrombopague e o romiplostim são seguros e eficazes para crianças de 1-17 anos com PTI crônica ou persistente.[53] [52] [54] Nesses ensaios, foram relatadas taxas de resposta de 62% e 40% para o eltrombopague,[53] [52] e 52% para o romiplostim.[54]

» O objetivo do tratamento é aumentar a contagem plaquetária para controlar sangramentos clinicamente relevantes ou minimizar o risco de sangramento importante com toxicidade mínima, enquanto aguarda a melhora ou remissão espontânea.

» Em casos de falha do tratamento ou intolerância com agonistas do receptor de trombopoetina, pode ser considerada a mudança para outro medicamento de segunda linha (por exemplo, micofenolato ou rituximabe) ou esplenectomia.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50]

## 2a **esplenectomia (associada a tratamento para alcançar o nível de plaquetas desejado)**

### Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal:** 1 g/kg por via intravenosa em dose única, uma segunda dose pode ser administrada se houver uma resposta insatisfatória ao tratamento inicial; ou 400 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-5 dias  
-e/ou-

### OU

» **prednisolona:** 1-2 mg/kg/dia por via oral  
Tem como objetivo um esquema de retirada gradual ou a interrupção da terapia o mais rápido possível para evitar efeitos colaterais.

» Considera-se que os pacientes que continuam com PTI (ou seja, contagem plaquetária  $\leq 100 \times 10^9/L$  [ $\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) durante um período de 3-12 meses após o diagnóstico (por exemplo, devido à falta de remissão espontânea ou intolerância ou fracasso dos tratamentos de primeira linha) tenham doença persistente; caso



## Em curso

a PTI continue após 12 meses, considera-se que os pacientes tenham doença crônica.[12]

» As crianças podem ser candidatas a esplenectomia se apresentarem doença crônica ou persistente e não tiverem resposta clínica ou forem intolerantes a intervenções farmacológicas. No entanto, isso deve ser adiado por pelo menos 12 meses, a menos que seja necessário tratamento imediato (por exemplo, para melhorar a qualidade de vida).

» Pelo menos 2 semanas antes da esplenectomia, os pacientes devem receber vacina pneumocócica polivalente, vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b e vacina meningocócica quadrivalente de polissacarídeos.[47] As vacinas de conjugado de proteína são preferidas. A revacinação pneumocócica polivalente é necessária a cada 5 anos.[48]

» Uma contagem plaquetária pré-operatória  $>20 \times 10^9/L$  ( $>20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) é considerada segura para esplenectomia. No entanto, podem ser usados imunoglobulina intravenosa e/ou corticosteroides orais alguns dias antes da cirurgia para elevar a contagem plaquetária a um nível mais seguro, como  $>50 \times 10^9/L$  ( $>50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ). Em pacientes com doença refratária que requerem tratamento imediato, a esplenectomia pode ser realizada se a contagem plaquetária for  $\leq 20 \times 10^9/L$  ( $\leq 20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ), e até mesmo se for baixa como  $5 \times 10^9/L$  ( $5 \times 10^3/\text{microlitro}$ ), pois a contagem plaquetária pode aumentar com rapidez após o clampeamento da artéria esplênica. Mesmo com trombocitopenia grave, a taxa de hemorragia intraoperatória e pós-operatória parece ser de aproximadamente 1%. A mortalidade operatória é  $<0.5\%$ . Pode ocorrer trombose esplênica ou da veia porta.[17]

» O objetivo da esplenectomia é a cura ou remissão duradoura.

» Os pacientes que não respondem à esplenectomia devem ser avaliados quanto à presença de um baço acessório (supranumerário) por meio de exame com radionuclídeos ou RNM (ressonância nuclear magnética), especialmente se o esfregaço de sangue periférico não mostra evidências de esplenectomia (por exemplo, corpos de Howell-Jolly).

**não gestantes: doença persistente ou crônica**

## Em curso

1a **baixa dose de corticosteroides****Opções primárias**

» **prednisolona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Considera-se que os pacientes que continuam com PTI (ou seja, contagem plaquetária  $\leq 100 \times 10^9/L$  [ $\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) durante um período de 3-12 meses após o diagnóstico (por exemplo, devido à falta de remissão espontânea ou intolerância ou fracasso dos tratamentos de primeira linha) tenham doença persistente; caso a PTI continue após 12 meses, considera-se que os pacientes tenham doença crônica.[12]

» A decisão de tratar deve ser individualizada, levando em conta fatores como gravidade dos sintomas de sangramento, risco de sangramento, risco de efeitos colaterais do tratamento, estilo de vida (por exemplo, estar empregado em uma profissão de alto risco de lesão ou participar de atividades de risco de lesão) e preferência do paciente.[25]

» Alguns pacientes com doença crônica ou persistente respondem a tratamentos de primeira linha (por exemplo, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa), mas necessitam de tratamento contínuo para alcançar uma contagem plaquetária que seja segura. A administração de prednisolona em dose baixa pode ser considerada nesses pacientes, se forem tolerantes a corticosteroides e não houver contraindicação (por exemplo, diabetes, hipertensão, osteoporose, úlcera péptica). Deve ser usada a posologia mínima eficaz durante o menor tempo possível.

» O objetivo do tratamento é aumentar a contagem plaquetária para controlar sangramentos clinicamente relevantes ou minimizar o risco de sangramento importante com toxicidade mínima, enquanto aguarda a melhora ou remissão espontânea.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50]

1a **infusões repetidas de IGIV****Opções primárias**

» **imunoglobulina humana normal**: 1 g/kg por via intravenosa em dose única

## Em curso

» Considera-se que os pacientes que continuam com PTI (ou seja, contagem plaquetária  $\leq 100 \times 10^9/L$  [ $\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) durante um período de 3 a 12 meses após o diagnóstico (por exemplo, devido à falta de remissão espontânea ou intolerância ou fracasso dos tratamentos de primeira linha) tenham doença persistente; caso a PTI continue após 12 meses, considera-se que os pacientes tenham doença crônica.[12]

» A decisão de tratar deve ser individualizada, levando em conta fatores como gravidade dos sintomas de sangramento, risco de sangramento, risco de efeitos colaterais do tratamento, estilo de vida (por exemplo, estar empregado em uma profissão de alto risco de lesão ou participar de atividades de risco de lesão) e preferência do paciente.[25]

» Alguns pacientes com doença crônica ou persistente respondem a tratamentos de primeira linha (por exemplo, corticoesteroides, imunoglobulina intravenosa [IGIV]), mas necessitam de tratamento contínuo para alcançar uma contagem plaquetária que seja segura. Infusões repetidas de IGIV sob demanda podem ser usadas nesses pacientes, caso sejam tolerantes à IGIV. A maioria dos pacientes responde inicialmente, mas o aumento de plaquetas geralmente é transitório. É necessário estar alerta a potenciais toxicidades associadas a infusões repetidas de IGIV, como insuficiência renal e trombose. É necessário acompanhamento ambulatorial.

» O objetivo do tratamento é aumentar a contagem plaquetária para controlar sangramentos clinicamente relevantes ou minimizar o risco de sangramento importante com toxicidade mínima, enquanto aguarda a melhora ou remissão espontânea.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50]

## 2a micofenolato

## Opções primárias

» **micofenolato de mofetila**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Considera-se que os pacientes que continuam com PTI (ou seja, contagem plaquetária  $\leq 100 \times 10^9/L$  [ $\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) durante um

## Em curso

período de 3-12 meses após o diagnóstico (por exemplo, devido à falta de remissão espontânea ou intolerância ou fracasso dos tratamentos de primeira linha) tenham doença persistente; caso a PTI continue após 12 meses, considera-se que os pacientes tenham doença crônica.[12]

» A decisão de tratar deve ser individualizada, levando em conta fatores como gravidade dos sintomas de sangramento, risco de sangramento, risco de efeitos colaterais do tratamento, estilo de vida (por exemplo, estar empregado em uma profissão de alto risco de lesão ou participar de atividades de risco de lesão) e preferência do paciente.[25]

» Pacientes com doença crônica ou persistente podem ser tratados com micofenolato caso sejam intolerantes ou o tratamento de primeira linha tenha falhado (por exemplo, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa).

» Micofenolato é um agente imunossupressor que demonstrou uma taxa de resposta de aproximadamente 50% em pacientes com PTI, incluindo aqueles que tiveram múltiplos tratamentos no passado para doença crônica.[31]

» O objetivo do tratamento é aumentar a contagem plaquetária para controlar sangramentos clinicamente relevantes ou minimizar o risco de sangramento importante com toxicidade mínima, enquanto aguarda a melhora ou remissão espontânea.

» Em casos de fracasso do tratamento ou intolerância ao micofenolato, pode ser considerada a mudança para outro medicamento de segunda linha (um agonista do receptor de trombopoetina, rituximabe ou fostamatinibe) ou esplenectomia.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50]

## 2a agonista do receptor de trombopoetina

### Opções primárias

» **romiplostim**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

## Em curso

» **eltrombopague**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Considera-se que os pacientes que continuam com PTI (ou seja, contagem plaquetária  $\leq 100 \times 10^9/L$  [ $\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) durante um período de 3-12 meses após o diagnóstico (por exemplo, devido à falta de remissão espontânea ou intolerância ou fracasso dos tratamentos de primeira linha) tenham doença persistente; caso a PTI continue após 12 meses, considera-se que os pacientes tenham doença crônica.[12]

» A decisão de tratar deve ser individualizada, levando em conta fatores como gravidade dos sintomas de sangramento, risco de sangramento, risco de efeitos colaterais do tratamento, estilo de vida (por exemplo, estar empregado em uma profissão de alto risco de lesão ou participar de atividades de risco de lesão) e preferência do paciente.[25]

» Pacientes com doença crônica ou persistente podem ser tratados com um agonista do receptor de trombopoetina caso sejam intolerantes ao tratamento de primeira linha ou ele tenha falhado (por exemplo, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa).

» Dois agonistas do receptor de trombopoetina de segunda geração são aprovados para uso na PTI crônica: romiplostim e eltrombopague.[33] [34] [35] [36] [37] Esses agentes requerem administração contínua indefinida, pois as contagens plaquetárias tendem a retornar aos níveis basais após a interrupção do tratamento; no entanto, há dados limitados que sugerem que a resposta pode ser mantida em 10% a 20% dos pacientes.[39]

» Como muito poucos casos podem persistir em remissão após a interrupção desses tratamentos, pode ser útil interromper o tratamento naqueles que atingem a remissão completa na posologia mais baixa; no entanto, não há evidências de ensaios clínicos para dar suporte a essa abordagem.

» Estudos desses agentes em longo prazo parecem ter diminuído as preocupações iniciais sobre risco trombótico, aumento da reticulina na medula óssea e o potencial para a promoção da neoplasia.[38] Entretanto, a trombocitopenia rebote ainda pode ser um problema significativo com romiplostim se as doses forem perdidas.

» O objetivo do tratamento é aumentar a contagem plaquetária para controlar

## Em curso

sangramentos clinicamente relevantes ou minimizar o risco de sangramento importante com toxicidade mínima, enquanto aguarda a melhora ou remissão espontânea.

» Em casos de falha de tratamento ou intolerância a um agente, trocar entre romiplostim e eltrombopague pode ser eficaz.[39] De maneira alternativa, pode ser considerada a mudança para outro medicamento de segunda linha (por exemplo, micofenolato, rituximabe ou fostamatinibe) ou esplenectomia.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50]

## 2a

**rituximabe****Opções primárias**

» **rituximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Considera-se que os pacientes que continuam com PTI (ou seja, contagem plaquetária  $\leq 100 \times 10^9/L$  [ $\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) durante um período de 3-12 meses após o diagnóstico (por exemplo, devido à falta de remissão espontânea ou intolerância ou fracasso dos tratamentos de primeira linha) tenham doença persistente; caso a PTI continue após 12 meses, considera-se que os pacientes tenham doença crônica.[12]

» A decisão de tratar deve ser individualizada, levando em conta fatores como gravidade dos sintomas de sangramento, risco de sangramento, risco de efeitos colaterais do tratamento, estilo de vida (por exemplo, estar empregado em uma profissão de alto risco de lesão ou participar de atividades de risco de lesão) e preferência do paciente.[25]

» Pacientes com doença crônica ou persistente podem ser tratados com rituximabe caso sejam intolerantes ao tratamento de primeira linha ou ele tenha falhado (por exemplo, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa).

» Rituximabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o CD20 (um marcador de células B). Ele demonstrou uma taxa de resposta de aproximadamente 60% em pacientes adultos com PTI.[12] [40] [41] [61] Em estudos retrospectivos não controlados, uma resposta

## Em curso

duradoura (3-5 anos) a rituximabe foi relatada em aproximadamente 15% a 20%.[\[12\]](#) [\[42\]](#)

» O uso de rituximabe é severamente limitado por toxicidades significativas, incluindo a preocupação com um aumento do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) quando usado em pacientes com distúrbios autoimunes.[\[43\]](#)

» Há também algumas preocupações sobre os desfechos da gestação após a exposição materna ao rituximabe.[\[44\]](#)

» Rituximabe é contraindicado em pacientes com infecção ativa por hepatite B. A cobertura de lamivudina e o monitoramento do DNA são necessários em pacientes que recebem rituximabe e apresentam evidência de infecção prévia por hepatite B.

» O objetivo do tratamento é aumentar a contagem plaquetária para controlar sangramentos clinicamente relevantes ou minimizar o risco de sangramento importante com toxicidade mínima, enquanto aguarda a melhora ou remissão espontânea.

» Em casos de fracasso do tratamento ou intolerância ao rituximabe, pode ser considerada a mudança para outro medicamento de segunda linha (por exemplo, micofenolato, um agonista do receptor de trombopoetina ou fostamatinibe) ou esplenectomia.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[\[12\]](#) [\[50\]](#)

**2a fostamatinibe****Opções primárias**

» **fostamatinibe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Considera-se que os pacientes que continuam com PTI (ou seja, contagem plaquetária  $\leq 100 \times 10^9/L$  [ $\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) durante um período de 3-12 meses após o diagnóstico (por exemplo, devido à falta de remissão espontânea ou intolerância ou fracasso dos tratamentos de primeira linha) tenham doença persistente; caso a PTI continue após 12 meses, considera-se que os pacientes tenham doença crônica.[\[12\]](#)



## Em curso

- » A decisão de tratar deve ser individualizada, levando em conta fatores como gravidade dos sintomas de sangramento, risco de sangramento, risco de efeitos colaterais do tratamento, estilo de vida (por exemplo, estar empregado em uma profissão de alto risco de lesão ou participar de atividades de risco de lesão) e preferência do paciente.[25]
- » Pacientes com doença crônica ou persistente podem ser tratados com fostamatinibe caso sejam intolerantes ao tratamento de primeira linha ou ele tenha falhado (por exemplo, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa).
- » O fostamatinibe é um inibidor de tirosina quinase esplênica (Syk). Ele demonstrou uma taxa de resposta estável de 18% em pacientes adultos com PTI crônica ou persistente.[45]
- » O objetivo do tratamento é aumentar a contagem plaquetária para controlar sangramentos clinicamente relevantes ou minimizar o risco de sangramento importante com toxicidade mínima, enquanto aguarda a melhora ou remissão espontânea.
- » Em casos de fracasso do tratamento ou intolerância ao fostamatinibe, pode ser considerada a mudança para outro medicamento de segunda linha (por exemplo, micofenolato, um agonista do receptor de trombopoetina ou rituximabe) ou esplenectomia.
- » Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[12] [50]

## 2a **esplenectomia (associada a tratamento para alcançar o nível de plaquetas desejado)**

### Opções primárias

- » **imunoglobulina humana normal**: 1 g/kg por via intravenosa em dose única, uma segunda dose pode ser administrada se houver uma resposta insatisfatória ao tratamento inicial; ou 400 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3-5 dias
  - e/ou-**
  - » **prednisolona**: 1-2 mg/kg/dia por via oral
- Tem como objetivo um esquema de retirada gradual ou a interrupção da terapia o mais rápido possível para evitar efeitos colaterais.

## Em curso

» Considera-se que os pacientes que continuam com PTI (ou seja, contagem plaquetária  $\leq 100 \times 10^9/L$  [ $\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ]) durante um período de 3-12 meses após o diagnóstico (por exemplo, devido à falta de remissão espontânea ou intolerância ou fracasso dos tratamentos de primeira linha) tenham doença persistente; caso a PTI continue após 12 meses, considera-se que os pacientes tenham doença crônica.[12]

» A esplenectomia é considerada um tratamento de segunda linha para pacientes com doença crônica ou persistente, mas geralmente é adiada até 12 meses após o diagnóstico. Além disso, há uma crescente relutância dos pacientes e seus médicos em submeter-se ou propor esplenectomia, especialmente considerando que medicamentos eficazes de segunda linha estão disponíveis.

» O objetivo da esplenectomia é a cura ou remissão duradoura. Uma revisão sistemática mostrou uma resposta completa com esplenectomia em aproximadamente 66% dos casos.[46]

» A decisão final sobre a cirurgia deve ser baseada em uma discussão aberta com o paciente, orientada pelo médico, sobre os prós e contras da esplenectomia.

» Os medicamentos de segunda linha (por exemplo, micofenolato, rituximabe, agonistas do receptor de trombopoetina, fostamatinibe) também devem ser discutidos, caso ainda não tenham sido tentados.

» A contagem plaquetária pré-operatória  $>20 \times 10^9/L$  ( $>20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ) é considerada segura para esplenectomia. No entanto, podem ser usados corticosteroides orais e/ou IGIV alguns dias antes da cirurgia para elevar a contagem plaquetária a um nível mais seguro, como  $>50 \times 10^9/L$  ( $>50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ). Em pacientes com doença refratária que requerem tratamento imediato, a esplenectomia pode ser realizada se a contagem plaquetária for  $\leq 20 \times 10^9/L$  ( $\leq 20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ), e até mesmo se for baixa como  $5 \times 10^9/L$  ( $5 \times 10^3/\text{microlitro}$ ), pois a contagem plaquetária pode aumentar com rapidez após o clampeamento da artéria esplênica. Mesmo com trombocitopenia grave, a taxa de hemorragia intraoperatória e pós-operatória parece ser de aproximadamente 1%. Mortalidade operatória é  $<0.5\%$ . Pode ocorrer trombose esplênica ou da veia porta.[17]

## Em curso

» Pelo menos 2 semanas antes da esplenectomia, os pacientes devem receber vacina pneumocócica polivalente, vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b e vacina meningocócica quadrivalente de polissacarídeos.[47] As vacinas de conjugado de proteína são preferidas. A revacinação pneumocócica polivalente é necessária a cada 5 anos.[48]

» Os pacientes que não respondem à esplenectomia devem ser avaliados quanto à presença de um baço acessório (supranumerário) por meio de exame com radionuclídeos ou RNM (ressonância nuclear magnética), especialmente se o esfregaço de sangue periférico não mostra evidências de esplenectomia (por exemplo, corpos de Howell-Jolly).

» Caso ocorra falha no tratamento ou recidiva após a esplenectomia, os medicamentos de segunda linha podem ser considerados caso ainda não tenham sido tentados.

## gestantes: doença persistente ou crônica

## 1a alta dose de metilprednisolona

## Opções primárias

» **metilprednisolona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Alta dose de metilprednisolona, de preferência em combinação com imunoglobulina intravenosa (IGIV) e/ou azatioprina, tem sido sugerida para pacientes gestantes sem resposta clínica aos corticosteroides orais iniciais ou à IGIV.[57]

» As gestantes com PTI devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidas a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia.[12] [50] Em caso de parto cesáreo, recomenda-se uma contagem plaquetária  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ).

## adjunto IGIV e/ou azatioprina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose  
-e/ou-

## Em curso

» **azatioprina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes geralmente recebem imunoglobulina intravenosa (IGIV) e/ou azatioprina em associação com alta dose de metilprednisolona.

» A azatioprina parece ser segura quando administrada em gestantes com lúpus eritematoso sistêmico ou transplante renal.

» As gestantes com PTI devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidas a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia.[12] [50] Em caso de parto cesáreo, recomenda-se uma contagem plaquetária  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ ).

**adjunto** **esplenectomia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A esplenectomia raramente é realizada em gestantes; no entanto, caso seja necessária (por exemplo, para doença refratária grave) e a paciente concorde com o procedimento, o ideal é realizá-la no segundo trimestre, podendo ser feita por laparoscopia.

» Pelo menos 2 semanas antes da esplenectomia, os pacientes devem receber vacina pneumocócica polivalente, vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b e vacina meningocócica quadrivalente de polissacarídeos.[47] As vacinas de conjugado de proteína são preferidas. A revacinação pneumocócica polivalente é necessária a cada 5 anos.[48]

» Pacientes pré-parto com PTI devem ter níveis plaquetários suficientes. Pode ser feita uma transfusão de plaquetas para aumentar a contagem plaquetária se esta for  $< 20 \times 10^9/L$  ( $< 20 \times 10^3/\text{microlitro}$ ); no entanto, as infusões devem ser realizadas com precaução, pois pode ocorrer trombocitose após a esplenectomia.

## Novidades

### Miméticos de trombopoetina em crianças

Agentes trombopoéticos foram estudados para o tratamento de PTI persistente e crônica em crianças.[62] Um pequeno ensaio duplo-cego randomizado constatou que romiplostim pode ser seguro e eficaz em crianças com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) grave.[63] Ensaios clínicos investigando a segurança e eficácia do eltrombopague em PTI pediátrico estão em andamento.

## Recomendações

### Monitoramento

A frequência do monitoramento da contagem plaquetária depende da gravidade da trombocitopenia e é específica para o paciente e o tratamento.

### Instruções ao paciente

Após esplenectomia, os pacientes têm maior risco de infecções bacterianas fatais, cerca de 1 por 1500 pacientes-anos (risco mais baixo em pacientes vacinados).<sup>[70] [71]</sup> Eles devem ser orientados a procurar tratamento clínico de emergência no caso de doença febril.

As gestantes precisam de cuidados pré-natais de rotina e devem ser acompanhadas por uma equipe que envolve um hematologista e um ginecologista.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>sangramento com risco de vida</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>O sangramento grave e espontâneo é raro (&lt;5% dos pacientes).<sup>[17]</sup></p> <p>Os pacientes com sangramento que representa risco de vida devem ser tratados com uma estratégia clínica habitual de terapia intensiva. O tratamento de emergência inclui terapia combinada com transfusão de plaquetas, corticosteroides intravenosos e imunoglobulina intravenosa.</p>		
<b>sangramento intracraniano</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
Relatado em menos de 1% dos adultos e em menos de 0.5% das crianças. <sup>[65]</sup>		
<b>complicações em longo prazo dos miméticos da trombopoetina</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Um aumento do risco de eventos trombóticos durante o tratamento não pode ser descartado. Os pacientes com alto risco de eventos trombóticos devem evitar esses agentes.<sup>[67] [68]</sup></p> <p>A supressão da trombocitopenia poderá ocorrer se o tratamento for interrompido abruptamente.<sup>[67]</sup></p> <p>É aconselhada a biópsia da medula óssea em casos de perda de resposta.</p> <p>É necessário o monitoramento da função hepática.</p>		
<b>complicações do tratamento com corticosteroides em longo prazo</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
A corticoterapia de longo prazo tem complicações significativas, como a osteoporose, intolerância à glicose e aumento do risco de infecção. O risco varia de acordo com a duração e dose do tratamento.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>doenças infecciosas transmitidas por transfusão</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Os riscos de doenças infecciosas transmitidas por transfusão de glóbulos vermelhos (se necessário, secundário ao sangramento) são: vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1 1:2,000,000; vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) tipo I/II 1:640,000; hepatite 1:1,000,000; hepatite B 1:63,000 a 1:233,000; hepatite C 1:2,000,000; hepatite G 1:25 a 1:100.[69]</p> <p>O risco de sepse bacteriana sintomática de uma transfusão é: eritrócitos 1:500,000; plaquetas 1:2000 a 1:12,000.</p>		

## Prognóstico

A maioria dos pacientes inicialmente responde ao manejo padrão com corticosteroides de primeira linha, mas as terapias adicionais são necessárias em mais da metade dos casos. Em geral, o prognóstico é bom, com apenas 2.5% a 5% dos pacientes sendo refratários a todos os tratamentos disponíveis, incluindo esplenectomia.[64]

O prognóstico é particularmente bom em crianças. Alguns estudos sugerem que até 70% das crianças se recuperam espontaneamente da trombocitopenia grave em até 3 semanas.[12] [50] [17] A mortalidade é mais elevada em pacientes idosos e naqueles sem resposta clínica às várias linhas de tratamento.[26] [65] [66]



## Diretrizes de diagnóstico

### Internacional

#### Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children

**Publicado por:** International Working Group of the Vicenza Consensus Conference

**Última publicação em:** 2009

#### International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

**Publicado por:** Journal of the American Society of Hematology

**Última publicação em:** 2010

### América do Norte

#### 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia

**Publicado por:** American Society of Hematology

**Última publicação em:** 2011 (re-affirmed in 2015)

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Acute childhood idiopathic thrombocytopenia purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment

**Publicado por:** Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia

**Última publicação em:** 2000

### Internacional

#### International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

**Publicado por:** Journal of the American Society of Hematology

**Última publicação em:** 2010

### América do Norte

#### 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia

**Publicado por:** American Society of Hematology

**Última publicação em:** 2011

## América do Norte

### Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions

**Publicado por:** National Advisory Committee on Blood and Blood Products of Canada; Canadian Blood Services

**Última publicação em:** 2007

## Artigos principais

- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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 Mar 12;113(11):2386-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Nugent D, McMillan R, Nichol JL, et al. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol*. 2009;146:585-596. [Resumo](#)
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2596-606. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Neunert C, Lim W, Crowther M, et al; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. 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 Nov 1;104(9):2623-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012 Jul;158(1):3-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013 Jan 3;121(1):38-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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 Mar 12;113(11):2386-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Cooper N, Bussell J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol*. 2006 May;133(4):364-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Cines DB, Bussell JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009 Jun 25;113(26):6511-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010 Mar;85(3):174-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)

5. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009 Apr;145(2):235-44. [Erratum in: *Br J Haematol*. 2009 Sep;147(1):157.] [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3308-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006 Nov;4(11):2377-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J Thromb Haemost*. 2008 Apr;6(4):711-2;author reply 713. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, et al. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol*. 2009;146:585-596. [Resumo](#)
10. McKenzie CG, Guo L, Freedman J, et al. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013;163:10-23. [Resumo](#)
11. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, et al. Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther*. 2011;28:1096-1104. [Resumo](#)
12. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2596-606. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014 Sep;19(suppl 1):1-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009 Feb 5;113(6):1231-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol*. 2007 Oct;44(4 suppl 5):S24-34. [Resumo](#)
17. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88:3-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. 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 Jun;129(6):818-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)

19. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al. Williams hematology. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2006:1749-83.
20. Sullivan LW, Adams WH, Liu YK. Induction of thrombocytopenia by thrombopheresis in man: patterns of recovery in normal subjects during ethanol ingestion and abstinence. Blood. 1977 Feb;49(2):197-207. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. J Clin Apher. 2001;16(4):202-9. [Resumo](#)
22. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, et al. Platelet Counts during Pregnancy. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):32-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Hofmann WK, Kalina U, Koschmieder S, et al. Defective megakaryocytic development in myelodysplastic syndromes. Leuk Lymphoma. 2000 Jun;38(1-2):13-9. [Resumo](#)
24. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 suppl):e495S-530S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011 Apr 21;117(16):4190-207. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2001 May 1;97(9):2549-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Carr JM, Kruskall MS, Kaye JA, et al. Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia. Am J Med. 1986 Jun;80(6):1051-4. [Resumo](#)
28. Baumann MA, Menitove JE, Aster RH, et al. Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with single-dose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion. Ann Intern Med. 1986 Jun;104(6):808-9. [Resumo](#)
29. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. Blood. 1997 Apr 15;89(8):2689-700. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. Blood. 2012 Aug 2;120(5):960-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Taylor A, Neave L, Solanki S, et al. Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2015 Nov;171(4):625-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med. 1995 May;98(5):436-42. [Resumo](#)

33. Kuter D, Bussel J, George J, et al. Long-term dosing of AMG 531 in thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenic purpura: 48-week update. Blood (American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts). 2006;108:168 (abstract 476).
34. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008 Feb 2;371(9610):395-403. [Resumo](#)
35. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, 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 Feb 21;373(9664):641-8. [Resumo](#)
36. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, 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. [Resumo](#)
37. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017 Dec 7;130(23):2527-36. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, et al. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. Blood. 2009 Oct 29;114(18):3748-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. Semin Hematol. 2015 Jan;52(1):16-24. [Resumo](#)
40. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 2007 Jan 2;146(1):25-33. [Resumo](#)
41. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood. 2008 Aug 15;112(4):999-1004. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood. 2012 Jun 21;119(25):5989-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood. 2009 May 14;113(20):4834-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. Blood. 2011 Feb 3;117(5):1499-506. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018 Jul;93(7):921-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)

46. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. 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 Nov 1;104(9):2623-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al; British Committee for Standards in Haematology. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Br J Haematol*. 2011 Nov;155(3):308-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol*. 2012 Jul;158(1):16-29. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*. 2013 May 30;121(22):4457-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003 Feb;120(4):574-96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Liang Y, Zhang L, Gao J, et al. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(5):e36698. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol*. 2015 Aug;2(8):e315-25. [Resumo](#)
53. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Oct 24;386(10004):1649-58. [Resumo](#)
54. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):45-54. [Resumo](#)
55. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012 Jul;158(1):3-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *Br J Haematol*. 2003 Oct;123(1):142-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013 Jan 3;121(1):38-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Kees-Folts D, Abt AB, Domen RE, et al. Renal failure after anti-D globulin treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol*. 2002 Feb;17(2):91-6. [Resumo](#)



59. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rh(0)(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2005 Sep 1;106(5):1532-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al; Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) Thrombocytopenia Working Party. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood*. 2007 Feb 15;109(4):1401-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2015 Feb;2(2):e75-81. [Resumo](#)
62. Ramaswamy K, Hsieh L, Leven E, et al. Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. *J Pediatr*. 2014;165:600-605.e4. [Resumo](#)
63. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;118:28-36. [Resumo](#)
64. Beardsley DS. ITP in the 21st Century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;402-407. [Resumo](#)
65. Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000;160:1630-1638. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991;77:31-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013 Jan 17;121(3):537-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013 May;161(3):411-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Alter HJ, Stramer SL, Dodd RY. Emerging infectious diseases that threaten the blood supply. *Semin Hematol*. 2007 Jan;44(1):32-41. [Resumo](#)
70. Styrt B. Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. *Am J Med*. 1990;88:33N-42N. [Resumo](#)
71. Schilling RF. Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann Intern Med*. 1995;122:187-188. [Resumo](#)

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Mar 01, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Marie Scully, MD, MRCP, FRCPath**

---

Consultant Haematologist

University College London Hospitals, London, UK

DIVULGAÇÕES: MS has received honoraria from Novartis. MS is the author of a paper cited in this topic.

### // Reconhecimentos:

Dr Marie Scully would like to gratefully acknowledge Professor Francesco Rodeghiero and Dr Marco Ruggeri, previous contributors to this topic.

DIVULGAÇÕES: FR received fees for speaking and has been reimbursed by GSK and Amgen, the manufacturer of eltrombopag and romiplostim, for attending several conferences, and also received fees for consulting from GSK and Shionogi. FR and MR are authors of a number of references cited in this topic.

### // Colegas revisores:

#### **Keith McCrae, MD**

---

Professor

Director of Benign Hematology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: KM declares that he has no competing interests.

#### **Sandeep Kumar Rajan, MD**

---

Assistant Professor

Division of Oncology-Hematology, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE

DIVULGAÇÕES: SKR declares that he has no competing interests.