

BMJ Best Practice

Trombocitopenia imune

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Jul 09, 2024

Índice

Visão geral	3
Resumo	3
Definição	3
Teoria	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	4
Caso clínico	5
Diagnóstico	6
Abordagem	6
História e exame físico	7
Fatores de risco	8
Investigações	9
Diagnósticos diferenciais	12
Critérios	16
Rastreamento	17
Tratamento	18
Abordagem	18
Visão geral do algoritmo de tratamento	26
Algoritmo de tratamento	29
Novidades	56
Prevenção secundária	57
Discussões com os pacientes	57
Acompanhamento	58
Monitoramento	58
Complicações	58
Prognóstico	59
Diretrizes	60
Diretrizes diagnósticas	60
Diretrizes de tratamento	60
Referências	62
Aviso legal	74

Resumo

A trombocitopenia imune (PTI) em crianças geralmente se apresenta com uma doença viral anterior e um início abrupto. Existe uma preponderância nas mulheres entre os adultos, que podem apresentar trombocitopenia com ou sem sangramento.

As petéquias ocorrem principalmente nos membros inferiores, mas podem aparecer em qualquer parte do corpo (incluindo membranas mucosas), particularmente se a trombocitopenia for grave. Equimoses são comuns. O sangramento de mucosas também pode ocorrer nos casos mais graves. O sangramento intracraniano é relatado em aproximadamente 0.5% das crianças e 1.5% dos adultos.

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.

As opções de tratamento inicial para a PTI recém-diagnosticada incluem observação ou um corticosteroide e/ou IGIV, dependendo da contagem plaquetária e dos sintomas hemorrágicos. A imunoglobulina anti-D intravenosa pode ser considerada nos pacientes com Rh positivo e não esplenectomizados.

O tratamento subsequente com agonistas do receptor de trombopoetina, rituximabe ou fostamatinibe (apenas adultos), pode ser considerado nos pacientes sem resposta clínica, ou que são intolerantes, ao tratamento inicial. A esplenectomia também pode ser uma opção a partir de 12 meses após o diagnóstico.

A terapia de resgate com imunossuppressores orais, como micofenolato, azatioprina ou dapsona, pode ser considerada nos pacientes sem resposta clínica a múltiplos tratamentos subsequentes.

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 PTI primária, também conhecida como púrpura trombocitopênica imune, 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 trombocitopenia imune (PTI) em adultos tem uma incidência de 1.6 a 3.9 casos em 100,000 por ano.[4] A incidência aumenta com o avanço da idade, e há uma relação mulher/homem maior (3:1) nos 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 as 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]

Faltam dados sobre epidemiologia dos EUA e de outros países. Um estudo de dois bancos de dados de solicitação de assistência médica privada dos EUA de 2012 a 2015 estimou uma incidência anual de 6.1 casos por 100,000 habitantes. A incidência foi maior para as mulheres (6.7 por 100,000) do que para os homens (5.5 por 100,000), e mais alta em crianças de 0 a 4 anos (6.1 por 100,000) e adultos com idade ≥65 anos (13.7 por 100,000).[7] A prevalência de PTI foi estimada entre 9.6 e 20.0 em 100,000 nos EUA, com base em dados administrativos de seguros, com maior prevalência com o aumento da idade e entre as mulheres adultas.[8] [9]

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 a trombocitopenia na trombocitopenia imune (PTI) é complexo e ainda está sendo investigado, mas evidências atuais sugerem que ele envolve vários processos diferentes, incluindo aumento da destruição de plaquetas no baço por anticorpos antiplaquetas (principalmente direcionados contra GPIIb-IIIa), comprometimento/inibição da produção de plaquetas devido à supressão do desenvolvimento dos megacariócitos normais por autoanticorpos e destruição de plaquetas e megacariócitos mediada por células T na medula óssea.[10] [11] Esses processos podem ser alvos apropriados para o tratamento.[12]

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).

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

A trombocitopenia imune (PTI) é um diagnóstico de exclusão; a história, o exame físico e os testes têm como objetivo descartar outras causas potenciais de 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.

A história deve incluir os diagnósticos diferenciais de trombocitopenia e causas secundárias de PTI. Uma história medicamentosa completa (incluindo fitoterápicos) deve ser realizada para identificar potenciais agentes causadores de trombocitopenia.

Não há fatores de risco conhecidos para a PTI além de uma maior prevalência nas mulheres em idade fértil, e em homens e mulheres com menos de 5 e mais de 65 anos.[6] [8] [9] A coexistência de outros fatores ou doenças leva ao diagnóstico de PTI secundária.[15]

Exame

Com frequência, o exame físico é normal exceto por apresentar possíveis equimoses, petéquias ou sangramento relacionados à trombocitopenia. Especificamente, não deve haver linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia. Uma ferramenta padronizada de avaliação de sangramentos pode ser usada para avaliar os sintomas hemorrágicos da PTI e avaliar sua gravidade.[15] [16]

Investigações

Hemograma completo e esfregaço de sangue periférico:

- O hemograma completo revela trombocitopenia isolada (contagem plaquetária $<100 \times 10^9/L$ [$<100 \times 10^3/\text{microlitro}$]) sem outras anormalidades. Não deve haver qualquer evidência de mielodisplasia ou de outros distúrbios (por exemplo, anomalia de Pelger-Huet, eritrócitos nucleados, esquistócitos, granulócitos imaturos, linfócitos granulares grandes). As outras linhagens celulares (isto é, eritrócitos e leucócitos) devem estar normais.
- O esfregaço de sangue periférico diferencia entre trombocitopenia verdadeira e pseudotrombocitopenia (uma plaquetopenia de forma espúria nas amostras de sangue coletadas em frascos contendo ácido etilenodiaminotetracético [EDTA]; ocorre em cerca de 0.1% dos adultos); ela pode ser descoberta por contagem plaquetária normal no esfregaço de sangue periférico ou pelo uso de um tubo contendo citrato em vez de um tubo de EDTA).

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

- Apenas considerada se características de esfregaço atípico estiverem presentes. Não é recomendado rotineiramente no diagnóstico inicial, mas pode ser considerado em pacientes sem resposta clínica à terapia medicamentosa ou antes da esplenectomia.[15]

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).

Testes de rotina para infecção por HIV e hepatite C são recomendados nos pacientes adultos para descartar diferenciais importantes.[15]

O teste para infecção por *Helicobacter pylori* (teste respiratório da ureia ou teste fecal de antígeno) é indicado nos pacientes com fatores de risco apropriados ou em áreas de alta prevalência (por exemplo, sul e leste da Europa, América do Sul e Ásia).[15] [17] [18] No entanto, a contagem plaquetária muito baixa (ou seja, $<10 \times 10^9/L$ [$<10 \times 10^3/\text{microlitro}$]) geralmente não é observada nos pacientes com infecção por *H pylori*, e a erradicação da infecção não é considerada curativa para PTI.

Recomenda-se o teste quantitativo do nível de imunoglobulina para descartar uma síndrome de imunodeficiência (ou seja, imunodeficiência comum variável ou deficiência seletiva de imunoglobulina A [IgA]), ou antes do tratamento com imunoglobulina intravenosa (IGIV). Nas crianças, ele pode ser considerado na linha basal e deve ser medido para reavaliar a PTI persistente ou crônica.[15]

O teste de gravidez deve ser considerado nas mulheres em idade fértil. A trombocitopenia na gestação pode ser decorrente de uma causa relacionada à gestação, em vez de PTI.[19] Entre outras causas possíveis, devem ser consideradas e descartadas trombocitopenia gestacional, distúrbios hipertensivos da gravidez (por exemplo, pré-eclâmpsia ou hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia relacionada à síndrome HELLP) e doença hepática gordurosa aguda. Geralmente se desenvolvem no final da gravidez, enquanto a PTI é a causa mais comum de trombocitopenia no início da gestação. A trombocitopenia gestacional é responsável por 70% a 80% das trombocitopenias na gestação.[20]

Outros exames a serem considerados

Os testes adicionais podem incluir testes de função tireoidiana (TFT) e testes de anticorpos antitireoidianos, porque aproximadamente 8% a 14% dos pacientes com PTI desenvolvem hipertireoidismo clínico durante um acompanhamento prolongado e os pacientes podem desenvolver anticorpos contra tireoglobulina.[21] A trombocitopenia leve tem sido associada ao hipertireoidismo (redução da sobrevivência das plaquetas) e ao hipotireoidismo (possível diminuição da produção de plaquetas), e pode se resolver com a restauração do estado clínico eutireoideo.[15]

História e exame físico

Principais fatores diagnósticos

presença de fatores de risco (comuns)

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

sangramento (comuns)

- Os sinais de sangramento (por exemplo, equimoses, petéquias, bolhas hemorrágicas) podem ser variáveis na trombocitopenia imune.
- As 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. Elas podem aparecer em qualquer parte do corpo, particularmente se a trombocitopenia for grave, mas são mais frequentes nos membros inferiores.
- Bolhas hemorrágicas de 3 a 5 mm de diâmetro na superfície mucosa da cavidade oral e da língua muitas vezes coexistem.
- Sangramentos mucocutâneos leves (por exemplo, sangramento nas gengivas) são comuns, mas sangramentos graves com risco à vida são raros, especialmente nas crianças.^[22]
- 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 (comuns)

- 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 (comuns)

- A trombocitopenia imune é um diagnóstico de exclusão. O uso de heparina, bebidas alcoólicas, quinina/quinidina, sulfonamidas e muitos outros medicamentos pode causar trombocitopenia induzida por medicamento.

ausência de esplenomegalia ou hepatomegalia (comuns)

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

linfadenopatia ausente (comuns)

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

Fatores de risco

Fortes

idade <5 ou >65 anos

- A trombocitopenia imune é mais prevalente em homens e mulheres com menos de 5 anos e com mais de 65 anos.^{[6] [7] [13]}

mulheres em idade fértil

- A trombocitopenia imune é mais prevalente nas mulheres em idade fértil.^{[9][13] [14]}

Investigações

Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
hemograma completo e esfregaço de sangue periférico - 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). - 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.	contagem plaquetária <100 × 10⁹/L (<100 × 10³/microlitro)

Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
sorologia do HIV Recomenda-se a testagem para infecção por HIV de rotina nos pacientes adultos para descartar um diferencial importante.[15]	negativo
teste respiratório para Helicobacter pylori ou teste do antígeno fecal O teste para infecção por Helicobacter pylori (teste respiratório da ureia ou teste fecal de antígeno) é indicado nos pacientes com fatores de risco apropriados ou em áreas de alta prevalência (por exemplo, sul e leste da Europa, América do Sul e Ásia).[15] [17] [18] Entretanto, as contagens plaquetárias muito baixas (isto é, $<10 \times 10^9/L$ ($<100 \times 10^9/\text{microlitro}$)) geralmente não são observadas nos pacientes com infecção por H pylori.	negativo
sorologia da hepatite C A testagem para infecção por hepatite C de rotina é recomendada nos pacientes adultos para descartar um diferencial importante.[15]	negativo
testes da função tireoidiana e testes de anticorpos antitireoidianos - Aproximadamente 8% a 14% dos pacientes com trombocitopenia imune desenvolvem hipertireoidismo clínico durante acompanhamentos prolongados, e os pacientes podem desenvolver anticorpos contra a tireoglobulina. - A trombocitopenia leve tem sido associada ao hipertireoidismo (redução da sobrevivência das plaquetas) e ao hipotireoidismo (possível diminuição da produção de plaquetas), e pode se resolver com a restauração do estado clínico eutireoideo.[15] - 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. - Não é uma causa comum o suficiente para verificar em exame laboratorial inicial se o paciente é assintomático.	pode ser hiper ou hipotireoide
imunoglobulinas quantitativas Recomenda-se o teste quantitativo do nível de imunoglobulinas para descartar uma síndrome de imunodeficiência, ou antes do tratamento com imunoglobulina intravenosa. Nas crianças ele pode ser considerado na linha basal, e deve ser medido para reavaliar a trombocitopenia imune persistente ou crônica.[15]	pode revelar imunodeficiência comum variável ou deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA)
biópsia/aspiração da medula óssea Apenas considerada se características de esfregaço atípico estiverem presentes. Não é recomendado rotineiramente no diagnóstico inicial, mas pode ser considerado em pacientes sem resposta clínica à terapia medicamentosa ou antes da esplenectomia.[15]	megacariócitos aumentados; nenhuma evidência de neoplasia maligna; sem citometria de fluxo ou anormalidades citogenéticas
teste de gravidez O teste de gravidez deve ser considerado nas mulheres em idade fértil. A trombocitopenia na gestação pode ser decorrente de uma causa relacionada à gestação, e não à trombocitopenia imune	podem ser positivos ou negativos

Exame	Resultado
(PTI). ^[19] Entre outras causas possíveis, devem ser consideradas e descartadas trombocitopenia gestacional, distúrbios hipertensivos da gravidez (por exemplo, pré-eclâmpsia ou hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia relacionada à síndrome HELLP) e doença hepática gordurosa aguda. Geralmente se desenvolvem no final da gravidez, enquanto a PTI é a causa mais comum de trombocitopenia no início da gestação. A trombocitopenia gestacional é responsável por 70% a 80% das trombocitopenias na gestação. ^[20]	

Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pseudotrombocitopenia	• Uma contagem plaquetária falsamente baixa causada pela aglutinação quando a amostra é exposta ao etilenodiaminotetracetato de dissódio ocorre em 0.1% dos adultos. • O rápido reconhecimento desta condição benigna evita a exposição a testes diagnósticos e tratamentos potencialmente perigosos.	• 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.[23] • O esfregaço de sangue periférico mostra aglomerados de plaquetas. • Também pode ser observado o satelitismo plaquetário, quando as plaquetas formam um anel ao redor dos neutrófilos.
Trombocitopenia congênita	• História familiar positiva de trombocitopenia congênita. • Esta é uma categoria ampla, que inclui distúrbios de MYH9 e diversas síndromes congênitas, tais como a síndrome de Paris-Trousseau. • 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. • Os distúrbios congênitos podem estar associados a dismorfismo facial, defeitos cardíacos, deficiência intelectual, anormalidades esqueléticas, surdez neurossensorial em tons altos, nefrite e catarata.	• Macrotrombócitos e corpúsculos de Dohle como inclusões em leucócitos no esfregaço de sangue periférico. • Uma subpopulação de plaquetas com grânulos alfa gigantes é observada na síndrome de Paris-Trousseau.
Trombocitopenia adquirida (por exemplo, relacionada à doença hepática ou ingestão de bebidas alcoólicas)	• Grande quantidade de bebidas alcoólicas pode suprimir diretamente a produção de plaquetas na medula óssea.[24] A trombopoetina é produzida	• Gama-glutamiltanspeptidase, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase elevadas.

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	no fígado; portanto, uma função de síntese do fígado gravemente alterada pode resultar na diminuição do estímulo para a produção de plaquetas. • O exame físico pode demonstrar sinais de insuficiência hepática, incluindo esplenomegalia, ascite, varizes, aranhas vasculares, eritema palmar e ginecomastia. • A esplenomegalia maciça decorrente de doença hepática pode levar a um pool esplênico exagerado e trombocitopenia.	• Prolongamento do tempo de protrombina. • Diminuição de albumina sérica. • 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.
Púrpura trombocitopênica trombótica	• Podem demonstrar alterações neurológicas ou febre, como também sinais de anemia e trombocitopenia. • Diagnosticada durante a gestação no pós-natal em 12% a 25% dos casos, com 75% desses casos ocorrendo perto do momento do parto.[25]	• O hemograma completo mostra anemia e trombocitopenia com eritrócitos fragmentados (esquistócitos) no esfregaço de sangue (esfregaço microangiopático). • Lactato desidrogenase elevada e haptoglobulina reduzida.
Hipertensão maligna	• Os pacientes têm pressão arterial gravemente elevada.	• O hemograma completo mostra um quadro microangiopático com anemia, trombocitopenia e eritrócitos fragmentados (esquistócitos) no esfregaço de sangue.
Coagulação intravascular disseminada (CIVD)	• 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. • Geralmente os pacientes estão muito mal com sangramento significativo devido a defeitos da coagulação.	• O hemograma completo mostra um quadro microangiopático com anemia, trombocitopenia e eritrócitos fragmentados (esquistócitos) no esfregaço de sangue. • Prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada. • Dímero D elevado.
Sepse	• Os pacientes com sepse podem desenvolver trombocitopenia. Esses pacientes apresentam	• Contagem de leucócitos elevada com desvio à esquerda.

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	hipotensão e outros sintomas de sepse. O tratamento da infecção subjacente deve corrigir a trombocitopenia.	• Esfregaço de sangue periférico pode mostrar vacúolos no citoplasma de neutrófilos, os quais são altamente específicos para a bacteremia. • As hemoculturas podem ser positivas. • Trombocitopenia e anemia estão frequentemente relacionadas ao fenômeno de CIVD concomitante.
Trombocitopenia gestacional	• Em geral, a trombocitopenia gestacional é mais comum e mais leve que a trombocitopenia imune (PTI). Ela ocorre na gestação avançada e recupera-se completamente após o parto. • A trombocitopenia gestacional não oferece risco para o bebê, ao passo que a PTI na gestação pode causar trombocitopenia neonatal.	• 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 $70 \times 10^9/L$ ($70 \times 10^3/\text{microlitro}$). • Uma contagem plaquetária $<100 \times 10^9/L$ ($<100 \times 10^3/\text{microlitro}$) durante a gravidez pode indicar outra causa subjacente da trombocitopenia que não seja a trombocitopenia gestacional, como a PTI.[26]
Síndrome mielodisplásica (SMD)	• A SMD é uma causa rara de trombocitopenia isolada. A incidência aumenta com a idade, de modo que a biópsia da medula óssea (que pode diferenciar a trombocitopenia imune da SMD) é recomendada na investigação dos pacientes com mais de 60 anos com trombocitopenia isolada. • Hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia são incomuns, mas podem estar presentes.	• O hemograma completo geralmente apresenta um decréscimo nas outras linhagens celulares, mas a trombocitopenia isolada pode ocorrer em até 5% dos casos.[27] • A punção por agulha grossa (core biopsy) da medula óssea mostra medula hiper celular. • A análise citogenética da medula óssea mostra anormalidades cromossômicas. • O aspirado e a trefina da medula óssea apresentam displasia de linhagem única ou múltiplas linhagens.
Doença de Von Willebrand tipo IIB	• Doença autossômica dominante, de modo que pode haver história familiar conhecida.	• Diminuição da atividade do fator de Von Willebrand. • Agregação plaquetária induzida por ristocetina elevada.

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	• Uma mutação de ganho de função no fator de Von Willebrand resulta na ligação de plaquetas e depuração plaquetária da circulação. • Os pacientes têm sangramento desproporcional à contagem plaquetária.	• Diminuição de grandes múltímeros do fator de Von Willebrand na eletroforese.
Esplenomegalia/hiperesplenismo	• 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. • 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.	• Ultrassonografia e tomografia computadorizada (TC) mostram esplenomegalia.
Trombocitopenia induzida por medicamentos	• A história completa sobre medicamentos e suplementos fitoterápicos é importante para a identificação de prováveis medicamentos desencadeantes. • 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). • A trombocitopenia é resolvida com a interrupção do medicamento.	• O diagnóstico é clínico. • Teste positivo de anticorpos associados a medicamentos (realizado em laboratórios especializados).
Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)	• A história de medicamentos revelará o uso de heparina	• Positivo para anticorpos contra TIH anti-fator 4 plaquetário quando expostos

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	ou heparina de baixo peso molecular. - 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). - Até 55% dos pacientes com TIH não tratada desenvolverão trombose (por exemplo, trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar).[28]	a heparina no ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA); ensaio de liberação de serotonina positivo.
Pré-eclâmpsia grave	Nova elevação de pressão arterial e proteinúria após a 20ª semana de gestação.	Proteína urinária elevada.
Síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia (HELLP)	- Tipicamente, ocorre em gestantes que já têm hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia. - Os pacientes são hipertensos e podem se queixar de cefaleia, náuseas e desconforto abdominal.	- Hemoglobina baixa, haptoglobina baixa e bilirrubina não conjugada elevada compatível com anemia hemolítica. - Testes da função hepática elevados. - Plaquetopenia. - Pode haver estudos de coagulação anormal se há presença de CIVD.
Esteatose hepática aguda da gravidez	A coagulopatia geralmente precede a trombocitopenia.	- Contagem de leucócitos elevada com desvio à esquerda. - Bilirrubina total aumentada para níveis de ≥ 4 mg/dL. - Hipoglicemia. - Enzimas hepáticas elevadas. - Outras anormalidades laboratoriais podem incluir acidose metabólica, creatinina sérica, ureia e ácido úrico elevado.

Critérios

Definições de 2009 do grupo de trabalho internacional sobre trombocitopenia imune (PTI)

As seguintes definições para PTI foram propostas por um grupo de trabalho internacional e são utilizadas nas diretrizes:[1] [15]

- PTI primária: um distúrbio autoimune caracterizado por trombocitopenia isolada (contagem plaquetária no sangue periférico $<100 \times 10^9/L$) na ausência de outras causas ou distúrbios associados à trombocitopenia.
- PTI secundária: todas as formas de trombocitopenia mediada imunologicamente, exceto PTI primária.
- PTI recém-diagnosticada: dentro de 3 meses a partir do diagnóstico.
- PTI persistente: entre 3 e 12 meses do diagnóstico. Inclui pacientes que não alcançam remissão espontânea ou que não mantêm uma resposta completa sem terapia.
- PTI crônica: com duração superior a 12 meses.
- PTI grave: sintomas hemorrágicos à apresentação que necessitam de tratamento, ou novos sintomas hemorrágicos que necessitam de intervenção terapêutica adicional com um agente diferente ou uma dose maior.

Recomendações para a meta de contagem plaquetária antes de procedimentos odontológicos, cirurgia ou terapia medicamentosa em adultos

A contagem plaquetária exata necessária para qualquer procedimento ou terapia é desconhecida, mas essas metas baseadas em consenso foram propostas como orientação para adultos considerados em risco de sangramento “típico”.^[15]

- Procedimentos odontológicos:
 - Profilaxia dentária (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 $\geq 80 \times 10^9/L$ ($\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$)
- Neurocirurgia de grande porte: $\geq 100 \times 10^9/L$ ($\geq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$)
- Parto normal e cesárea $\geq 50 \times 10^9/L$ ($\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$)
- Anestesia espinal ou epidural: $\geq 80 \times 10^9/L$ ($\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$)
- Agente antiagregante plaquetário único ou anticoagulante: $\geq 30-50 \times 10^9/L$ ($\geq 30-50 \times 10^3/\text{microlitro}$)
- Antiagregante plaquetário duplo ou anticoagulante: $\geq 50-70 \times 10^9/L$ ($\geq 50-70 \times 10^3/\text{microlitro}$)

Rastreamento

Os neonatos nascidos de mães com trombocitopenia imune prévia ou concomitante são a única população que precisa de rastreamento:

- Uma contagem plaquetária do cordão umbilical é recomendada no momento do parto.
- Se os níveis estiverem baixos, a contagem plaquetária neonatal deve ser repetida conforme necessário; aos 3-5 dias ou, se a contagem plaquetária do cordão umbilical for $<100 \times 10^9/L$ ($<100 \times 10^3/\text{microlitro}$), diariamente até ela se estabilizar.^[15]
- 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.

Abordagem

As modalidades e os objetivos do tratamento devem ser individualizados, com base na fase da trombocitopenia imune (PTI), nos sintomas e riscos de sangramento e nas preferências do paciente.

Os pacientes assintomáticos podem não necessitar de tratamento e muitas vezes são tratados com observação estrita. Para os pacientes recém-diagnosticados com sintomas de sangramento, os corticosteroides são o tratamento inicial padrão; a imunoglobulina intravenosa (IGIV) e a imunoglobulina anti-D intravenosa também são opções de primeira linha. As opções de tratamento subsequentes para a PTI persistente ou crônica podem incluir um agonista do receptor de trombopoetina, rituximabe ou fostamatinibe (somente adultos). A esplenectomia pode ser uma opção a partir de 12 meses após o diagnóstico. Os pacientes que apresentam sangramento grave, com risco à vida ou a órgãos, necessitam de tratamento de emergência com corticosteroides, IGIV e transfusão de plaquetas.

Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para metas de níveis de plaquetas para procedimentos odontológicos e cirurgias em adultos (por exemplo, pequenas cirurgias $\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$], cirurgias de grande porte $\geq 80 \times 10^9/L$ [$\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$]).[15] Consulte Critérios .

Tratamento de emergência para adultos e crianças

Todos os adultos e crianças com sangramento com risco à vida ou a órgãos, independentemente da contagem plaquetária, necessitam de tratamento de emergência com uma combinação de transfusão de plaquetas, um corticosteroide (por exemplo, prednisolona, metilprednisolona ou dexametasona) e IGIV. Um sangramento decorrente da PTI com risco à vida ou a órgãos pode ocorrer em um sítio anatômico (por exemplo, intracraniano, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, pericárdico ou intramuscular com síndrome compartimental) ou ser um sangramento que resulte em instabilidade hemodinâmica ou comprometimento respiratório.[29]

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 transfusão, há evidências que sugerem que pacientes com sangramento ativo respondem transitoriamente à transfusão.[30] A IGIV pode prolongar a sobrevivência das plaquetas; portanto, a transfusão de plaquetas pode ser mais eficaz se administrada após a infusão de IGIV.[31] Os pacientes podem responder a doses repetidas, mas essa resposta pode diminuir ao longo do tempo.

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

Os agonistas do receptor de trombopoetina não agem com rapidez suficiente para desempenhar um papel no tratamento de emergência inicial, mas podem ser considerados como uma opção de tratamento subsequente se a resposta ao tratamento de emergência for inadequada, ou podem ser considerados como um tratamento concomitante para fornecer um benefício mais duradouro e prevenir recidivas.[15] [32] [33]

Tratamento inicial em adultos recém-diagnosticados

A decisão de tratamento deve ser individualizada, levando em consideração a gravidade dos sintomas de sangramento, o risco de sangramento, o risco de efeitos colaterais do tratamento, a idade, as comorbidades, o uso de medicamentos antitrombóticos, o estilo de vida e a preferência do paciente.[15] [34] Os pacientes assintomáticos geralmente não necessitam de tratamento imediato.[34] No entanto, alguns pacientes com contagem plaquetária muito baixa podem apresentar sintomas mínimos. O risco de sangramento aumenta a níveis plaquetários $<20 \times 10^9/L$ ($<20 \times 10^3/\text{microlitro}$), portanto, uma contagem plaquetária de $20\text{-}30 \times 10^9/L$ ($20\text{-}30 \times 10^3/\text{microlitro}$) é geralmente escolhida como limite para tratamento nos adultos.[15] [34] Para os pacientes com contagem plaquetária $>30 \times 10^9/L$ ($>30 \times 10^3/\text{microlitro}$), os riscos de morbidade do tratamento devem ser cuidadosamente avaliados em relação aos benefícios potenciais.[35]

Adultos com contagem plaquetária $\geq 30 \times 10^9/L$ ($\geq 30 \times 10^3/\text{microlitro}$):

- Os adultos assintomáticos (ou aqueles com apenas sangramento mucocutâneo leve) que não têm fatores de risco adicionais não necessitam de tratamento imediato; aconselha-se observação estrita. Acompanhamento clínico e contagem plaquetária são necessários caso surjam sintomas de sangramento, ou antes de uma cirurgia ou tratamento odontológico.
- Os adultos com sintomas de sangramento e/ou fatores de risco adicionais podem receber tratamento de primeira linha com corticosteroide, IGIV ou imunoglobulina anti-D, assim como os adultos com contagem plaquetária $<30 \times 10^9/L$ ($<30 \times 10^3/\text{microlitro}$).
- Os fatores de risco podem incluir tratamento antitrombótico, necessidade de intervenção que pode causar sangramento, idade >60 anos, ou ocupação ou atividades com alto risco de lesões.

Adultos com contagem plaquetária $<30 \times 10^9/L$ ($<30 \times 10^3/\text{microlitro}$):

- Os pacientes geralmente necessitam de tratamento devido a sintomas de sangramento ou a um aumento do risco de sangramento. Os corticosteroides, a IGIV e a imunoglobulina anti-D intravenosa são considerados tratamentos de primeira linha.
- Os corticosteroides atuam contra a destruição imunologicamente mediada das plaquetas na PTI, e são normalmente o tratamento inicial padrão. As diretrizes recomendam um ciclo curto (≤ 6 semanas incluindo tratamento e redução gradual) de prednisolona ou dexametasona.[15] [34] Geralmente, os pacientes mostrarão uma resposta nas 2-3 primeiras semanas da corticoterapia. Interromper ou reduzir o tratamento com corticosteroides muito rapidamente pode resultar em recidiva. 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 se os corticosteroides forem contraindicados ou não tolerados. Se for necessário um rápido aumento na contagem plaquetária, a IGIV pode ser administrada em combinação com um corticosteroide.
- Os pacientes Rh positivos e não esplenectomizados podem se beneficiar de imunoglobulina anti-D intravenosa.[36] A imunoglobulina anti-D intravenosa pode ser usada como primeira linha nesses pacientes, mas a resposta ao tratamento pode ser transitória.[36] Os pacientes desenvolvem hemólise leve e autolimitada com esse agente, e há um pequeno risco de complicações hemolíticas graves, mas elas são raras.[37] [38] Reações anafiláticas imediatas e reações de hipersensibilidade também ocorrem raramente; calafrios, febre e cefaleias são mais comuns. A pré-medicação com um corticosteroide pode reduzir os efeitos colaterais.[15]

O objetivo do tratamento inicial é obter rapidamente uma contagem plaquetária segura para prevenir ou interromper hemorragias e garantir uma qualidade de vida aceitável com o mínimo de toxicidade

relacionada ao tratamento. Cerca de 20% a 30% dos pacientes que recebem tratamento inicial não necessitarão de terapia adicional.

Tratamento em adultos com doença persistente ou crônica

Geralmente, a PTI em adultos é uma doença crônica. Ocorre remissão espontânea em aproximadamente 5% a 10% dos casos.[39] A PTI (ou seja, contagem plaquetária $\leq 100 \times 10^9/L$ [$\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$]) que não apresenta resolução espontânea ou não responde ao tratamento de primeira linha é definida como:[1]

- PTI persistente, se a duração for de 3 a 12 meses após o diagnóstico.
- PTI crônica, se a duração for superior a 12 meses após o diagnóstico.

Contudo, a relevância clínica dessas definições é controversa e o tratamento subsequente deve ser individualizado.

Alguns pacientes com doença persistente ou crônica respondem aos tratamentos de primeira linha (por exemplo, corticosteroides e/ou IGIV), mas necessitam de tratamento contínuo para atingir uma contagem plaquetária que seja segura. Contudo, não se recomendam ciclos prolongados dos corticosteroides (>6 semanas).[15] [34]

Os pacientes que não respondem ao tratamento de primeira linha ou apresentam recidiva quando os corticosteroides são reduzidos ou interrompidos podem receber um agonista do receptor de trombopoetina, rituximabe ou fostamatinibe, como opções de tratamento de segunda linha.

Agonistas do receptor de trombopoetina:

- O romiplostim, o eltrombopague e o avatrombopague estão aprovados para uso de segunda linha na PTI crônica. Nenhum desses agentes partilha homologia de sequência com a trombopoetina endógena.
- Ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo demonstraram que cada um desses agentes é efetivo no aumento da contagem plaquetária ($>50 \times 10^9/L$ [$>50 \times 10^3/\text{microlitro}$]) em pacientes com PTI crônica sem resposta clínica ou que apresentaram recidiva após um ou mais tratamentos, incluindo esplenectomia (taxas de resposta em 1 mês >65% para cada agente).[34] [40] [41] [42] [43] [44] Também foram relatadas redução ou descontinuação do tratamento concomitante para a PTI, redução dos sangramento e melhoras na qualidade de vida relacionada à saúde. Foram demonstradas segurança e eficácia em longo prazo para o romiplostim e o eltrombopague.[45] [46] [47]
- As preocupações iniciais sobre o risco trombótico, o aumento da reticulina na medula óssea e o potencial de promoção de neoplasia diminuiram.[48] No entanto, a trombocitopenia rebote pode ser um problema significativo com o romiplostim se não forem administradas todas as doses.
- Nos casos de fracasso do tratamento ou intolerância a um agente, a troca para um agonista do receptor de trombopoetina diferente pode ser efetiva.[49] Um estudo retrospectivo mostrou que a troca para o avatrombopague foi efetiva após um tratamento inadequado ou pouco tolerado com romiplostim ou eltrombopague (taxa de resposta de 93%).[50]
- Os agonistas do receptor de trombopoetina geralmente requerem administração contínua indefinida, pois a contagem plaquetária tende a retornar aos níveis basais após a interrupção do tratamento; no entanto, dados limitados sugerem que uma resposta pode ser sustentada em 20% a 30% dos pacientes.[49] Um esquema de redução da dose e possível descontinuação pode ser considerado nos pacientes que atingem contagens plaquetárias $>100 \times 10^9/L$ ($>100 \times 10^3/$

microlitro) sustentadas e sem sangramento por pelo menos 12 meses; no entanto, as evidências para apoiar essa abordagem ainda não estão bem desenvolvidas.[51]

- Diferenças na administração, interações alimentares e efeitos colaterais podem afetar a escolha do agonista do receptor de trombopoetina. O romiplostim é administrado semanalmente por injeção subcutânea. Eltrombopague e avatrombopague são tratamentos orais diários (embora o avatrombopague possa ser administrado com menos frequência em certos pacientes como parte do ajuste da dose). O eltrombopague deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 4 horas depois do consumo de produtos que contenham cátions polivalentes (por exemplo, antiácidos e laticínios). O tratamento com eltrombopague resulta em hepatotoxicidade em aproximadamente 10% dos pacientes, portanto são necessários testes mensais de função hepática. O eltrombopague é um quelante de ferro, portanto o monitoramento da saturação de ferritina e transferrina pode ser necessário para pacientes com fatores de risco para deficiência de ferro (incluindo menstruação).[51]

Rituximabe:

- Rituximabe é 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.[34][52] [53] [54] As taxas de resposta duradoura são mais baixas para o rituximabe (39.4%) do que para os agonistas dos receptores de trombopoetina (63.2%) a 6 meses.[34]
- Tem havido preocupações sobre o aumento do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva com o tratamento com rituximabe.[55] No entanto, isso parece ser extremamente raro.[56] Estudos subsequentes relataram um perfil de segurança aceitável quando usado para PTI.[57] O risco de infecção é aumentado e recomenda-se a pré-medicação com um corticosteroide para prevenir reações agudas à infusão. O uso repetido do rituximabe pode causar hipogamaglobulinemia.[15]
- O rituximabe é contraindicado nos pacientes com infecção ativa por hepatite B devido ao aumento do risco de reativação do vírus da hepatite B. Os pacientes devem ser testados para infecção por hepatite B antes do uso. São necessários medicação antiviral profilática e monitoramento do DNA nos pacientes que recebem rituximabe e que apresentam evidência de infecção prévia por hepatite B. A vacinação pode ser inefetiva nos pacientes tratados com rituximabe; idealmente, as vacinas devem ser administradas antes do tratamento com rituximabe, ou pelo menos 6 meses após a dose final.[15] [58]
- O rituximabe é usado off-label para a PTI.

Fostamatinibe:

- O fostamatinibe é um inibidor da tirosina quinase do baço (Syk) aprovado para uso de segunda linha na PTI crônica.
- Em dois ensaios clínicos randomizados e controlados paralelos de 24 semanas envolvendo pacientes adultos com PTI persistente ou crônica sem resposta clínica a tratamentos anteriores, uma resposta estável (definida como contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$] por ≥ 4 de 6 visitas a cada 2 semanas, semanas 14-24, sem terapia de resgate) foi alcançada em 18% dos pacientes que receberam fostamatinibe em comparação com 2% que receberam placebo.[59] A maioria desses pacientes tinha recebido 3 ou mais terapias anteriores e 80% dos participantes apresentavam uma duração da PTI >2 anos (mediana de 8.4 anos). Uma análise post hoc comparando subgrupos de pacientes por linha de terapia mostrou uma taxa de resposta de 78% quando o fostamatinibe foi usado como terapia de segunda linha, e de 48% quando usado como tratamento de terceira linha ou posterior.[60]

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 12 meses do diagnóstico, as melhoras são muito menos prováveis.

Nos casos de fracasso do tratamento ou intolerância a um medicamento de segunda linha, pode-se considerar a troca para outro medicamento de segunda linha ou a esplenectomia (caso ocorra 12 meses ou mais após o diagnóstico). Se o tratamento com múltiplos medicamentos de segunda linha fracassar, as seguintes abordagens para terapia de resgate podem ser consideradas:

- Medicamentos imunossupressores e imunomoduladores: podem ser tentados como tratamentos off-label para a PTI. Eles incluem azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, dapsona e micofenolato. No entanto, faltam evidências que apoiem a sua utilização.^{[15] [33]} A resposta ao micofenolato pode demorar várias semanas, mas parece ser duradoura.^{[61] [62] [63]} Os alcaloides da vinca podem ser administrados apenas nas situações agudas. Apesar de uma elevada taxa de resposta (com uma resposta geralmente rápida), o uso de alcaloides da vinca é limitado pelos efeitos colaterais graves, incluindo neuropatia periférica que pode ser irreversível.^{[15] [64]}
- Corticosteroide em dose baixa: pode ser raramente considerado nos pacientes com resposta clínica se eles puderem tolerar corticosteroides e não tiverem contraindicações (por exemplo, diabetes, hipertensão, osteoporose, úlcera péptica). Deve ser usada a posologia efetiva mínima durante o menor tempo possível.^[15]
- 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.

Esplenectomia em adultos

A esplenectomia é considerada um tratamento de segunda linha, mas geralmente é adiada até pelo menos 12 a 24 meses após o diagnóstico para permitir a remissão ou estabilização da contagem plaquetária.^{[15] [34]}

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.^[65] A esplenectomia pode ser considerada se os tratamentos de primeira linha falharem e o paciente for considerado adequado para a cirurgia. No entanto, os potenciais riscos e benefícios da esplenectomia e das outras opções de tratamento de segunda linha (por exemplo, rituximabe, agonistas do receptor de trombopoetina e fostamatinibe) devem ser discutidos e uma decisão compartilhada deve ser tomada com o paciente. A esplenectomia tornou-se menos comum com a introdução de opções efetivas de medicamentos de segunda linha.

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. Um corticosteroide, IGIV ou agonista do receptor de trombopoetina pode ser usado para aumentar a contagem plaquetária para um nível mais seguro (por exemplo, $>50 \times 10^9/L$ [$>50 \times 10^3/\text{microlitro}$]) antes da cirurgia. Nos 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 tão 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 ser imunizados com vacinas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*.^{[66] [67]}

As orientações locais sobre vacinação pré e pós-esplenectomia devem ser seguidas.^[68] A vacinação pode ser inefetiva por até 6 meses nos pacientes previamente tratados com rituximabe; idealmente, as vacinações devem ser administradas >6 meses antes do tratamento com rituximabe ou pelo menos 6 meses após a dose final.^{[15] [58]} Antibióticos profiláticos devem ser administrados durante pelo menos 3 anos após a esplenectomia; alguns recomendam profilaxia antibiótica vitalícia.^{[66] [69] [70]}

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 ressonância nuclear magnética, sobretudo se o esfregaço de sangue periférico não mostrar evidências de esplenectomia (isto é, corpos de Howell-Jolly).

Nos casos de fracasso do tratamento ou recidiva após a esplenectomia, um medicamento de segunda linha pode ser considerado, caso ainda não tenha sido experimentado.

Tratamento em crianças

A PTI é uma condição benigna para a maioria das crianças afetadas, e os sangramentos importantes (mesmo com uma trombocitopenia grave e prolongada) parecem ser raros. A maioria das manifestações está limitada à pele.^[22] As crianças, muitas vezes, apresentam recuperação espontânea dentro de semanas ou meses, com taxas mais elevadas de remissão espontânea associadas à idade mais jovem.^[71] Estudos relatam uma remissão completa em 6 meses em aproximadamente 70% das crianças com PTI.^{[72] [73]}

A observação é recomendada para as crianças assintomáticas ou com sintomas hemorrágicos leves (por exemplo, hematomas, petéquias, púrpura), pois a maioria atingirá uma contagem plaquetária segura em poucos dias.^[15] É importante reduzir o risco de trauma nesses pacientes e evitar qualquer medicamento antiagregante plaquetário (por exemplo, aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais). A frequência do monitoramento deve ser individualizada, com base nos sintomas de sangramento, na contagem plaquetária e nas preferências do paciente.^[15] O acompanhamento clínico e a contagem plaquetária são necessários caso apareçam sintomas de sangramento ou antes de cirurgia ou tratamento odontológico.

O tratamento para crianças com PTI recém-diagnosticada só é recomendado na presença de sintomas de sangramento importante (por exemplo, sangramento de mucosa):^{[15] [22][34]}

- Um corticosteroide é o tratamento de primeira linha habitual. As diretrizes recomendam um ciclo curto de prednisolona (não superior a 7 dias, incluindo redução gradual). A metilprednisolona ou a dexametasona são opções alternativas.^[34]
- A IGIV ou a imunoglobulina anti-D intravenosa podem ser usadas como primeira linha se os corticosteroides forem contraindicados. A imunoglobulina anti-D só deve ser usada em pacientes Rh positivos e não esplenectomizados.^{[34] [36]} A IGIV ou a imunoglobulina anti-D intravenosa podem ser consideradas em preferência a um corticosteroide se for necessária uma resposta rápida para sintomas de sangramento.^[15]

O rituximabe ou um agonista do receptor de trombopoetina (eltrombopague ou romiplostim) devem ser considerados se houver falha no tratamento ou intolerância aos tratamentos de primeira linha. O eltrombopague e o romiplostim estão licenciados para uso em crianças >1 ano de idade com PTI crônica refratária a outros tratamentos; o rituximabe é usado off-label para a PTI.

Em uma revisão sistemática que avaliou o rituximabe para crianças com PTI, foi relatada contagem plaquetária $>100 \times 10^9/L$ ($>100 \times 10^3/\text{microlitro}$; resposta completa) em cerca de 39% das crianças com PTI, e uma contagem plaquetária $>30 \times 10^9/L$ ($>30 \times 10^3/\text{microlitro}$; resposta) foi relatada em cerca de 68%, com uma duração mediana da resposta de 12.8 meses.[74] Em um estudo de acompanhamento em longo prazo, apenas 26% das crianças com resposta inicial ao rituximabe mantiveram uma resposta sem tratamento após 5 anos.[75]

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.[76] [77] [78] Nesses ensaios, foram relatadas taxas de resposta (contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$]) de 62% e 40% para o eltrombopague, e de 52% para o romiplostim.[76] [77] [78]

Uma revisão sistemática e metanálise que comparou agonistas dos receptores de trombopoetina com rituximabe em crianças sugeriu uma taxa de resposta plaquetária semelhante para cada agente. No entanto, mais pacientes mantiveram uma resposta sustentável com o romiplostim, e o tempo de resposta foi menor para o eltrombopague e o romiplostim (4.75 semanas) do que para o rituximabe (6.75 semanas).[79]

A esplenectomia raramente é indicada na PTI infantil. As crianças com doença persistente ou crônica podem ser candidatas à esplenectomia se não responderem ou forem intolerantes às intervenções farmacológicas e apresentarem sangramento com risco à vida ou uma qualidade de vida relacionada à saúde substancialmente prejudicada.[15] A esplenectomia deve ser adiada por pelo menos 12 meses a partir do diagnóstico, 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 aumentar a contagem plaquetária para um nível seguro e reduzir o risco de sangramento intraoperatório. Pelo menos 2 semanas antes da esplenectomia, os pacientes devem ser imunizados com vacinas contra *S pneumoniae*, *H influenzae* tipo b e *N meningitidis*. As orientações locais sobre vacinação pré e pós-esplenectomia devem ser seguidas.[80] A vacinação pode ser inefetiva por até 6 meses nos pacientes previamente tratados com rituximabe; idealmente, as vacinações devem ser administradas >6 meses antes do tratamento com rituximabe ou pelo menos 6 meses após a dose final.[15] [58] Antibióticos profiláticos devem ser administrados durante pelo menos 3 anos após a esplenectomia; alguns recomendam profilaxia antibiótica vitalícia.[66] [69] [70]

PTI na gestação

Uma vez feito o diagnóstico de PTI primária, os critérios para iniciar o tratamento na gestação são os mesmos que para pacientes não gestantes.[20] Alguns tratamentos utilizados para a PTI devem ser evitados durante a gravidez (por exemplo, fostamatinibe, alcaloides da vinca e micofenolato), enquanto outros têm segurança incerta (por exemplo, o rituximabe e os agonistas do receptor de trombopoetina). As pacientes gestantes devem ser encaminhadas para uma equipe especializada, incluindo um hematologista e um ginecologista.

Uma contagem plaquetária estável de $20-30 \times 10^9/L$ ($20-30 \times 10^3/\text{microlitro}$) é considerada segura durante a gravidez até o final do terceiro trimestre, quando níveis mais elevados são necessários para o parto. A observação deve ser considerada, a menos que a paciente apresente sintomas de sangramento ou um procedimento esteja planejado.[15] [81]

Tratamento inicial na gestação

Se for necessário tratamento durante a gestação, os corticosteroides e a IGIV são considerados tratamentos de primeira linha seguros:[15] [81]

- A prednisolona é geralmente administrada como terapia inicial (reduzida gradualmente até a mínima dose efetiva). A dexametasona não é recomendada durante a gravidez.[81] [82]
- A IGIV pode ser usada se os corticosteroides forem contraindicados ou não tolerados. A IGIV pode ser administrada em combinação com prednisolona se a resposta à prednisolona for inadequada, se for necessária uma resposta rápida, ou como preparação para o parto.

A imunoglobulina anti-D intravenosa pode ser segura para uso durante a gravidez nas mulheres Rh positivas e não esplenectomizadas, mas faltam evidências. Um estudo pequeno mostrou que a imunoglobulina anti-D foi segura e efetiva tanto para a mãe como para o feto no segundo e no terceiro trimestres.[83] No entanto, existe um aumento do risco de hemólise tanto na mãe como no bebê.

Tratamento da doença persistente ou crônica na gravidez

As pacientes gestantes com PTI sem resposta clínica à prednisolona ou IGIV inicial devem ser tratadas com doses altas de metilprednisolona, geralmente em combinação com IGIV e/ou azatioprina.[15] [84]

A azatioprina tem sido utilizada com segurança na gestação para outras indicações (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico ou transplante renal).

Existem poucos dados sobre o uso seguro do rituximabe durante a gestação, e existem algumas preocupações sobre os desfechos da gestação após a exposição materna ao rituximabe.[85] No entanto, as diretrizes sugerem que o rituximabe pode ser considerado durante a gestação para os casos muito graves que não tiverem respondido a outros tratamentos.[15] É necessário monitoramento para a imunossupressão e a infecção. O rituximabe é usado off-label para a PTI.

Outros agentes imunossupressores, incluindo alcaloides da vinca, ciclofosfamida, danazol e micofenolato, foram associados a teratogenicidade e não devem ser utilizados.

Atualmente os agonistas do receptor de trombopoetina não são recomendados na gestação.

Esplenectomia na gestação

A esplenectomia raramente é realizada nas gestantes; no entanto, caso ela seja necessária (por exemplo, para a doença refratária grave) e a paciente concorde com o procedimento, o ideal é realizá-la precocemente no segundo trimestre, podendo ser feita por laparoscopia.[15] [20]

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. 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.

Pelo menos 2 semanas antes da esplenectomia, os pacientes devem ser imunizados com vacinas contra *S pneumoniae*, *H influenzae* tipo b e *N meningitidis*. [66] [67] As orientações locais sobre vacinação pré e pós-esplenectomia devem ser seguidas.[68] A vacinação pode ser inefetiva por até 6 meses nas pacientes previamente tratadas com rituximabe; idealmente as vacinações devem ser administradas >6 meses antes do tratamento com rituximabe, ou pelo menos 6 meses após a dose final.[15] [58]

Antibióticos profiláticos devem ser administrados durante pelo menos 3 anos após a esplenectomia; alguns recomendam profilaxia antibiótica vitalícia.[66] [69] [70]

Preparação para o parto

Uma meta de contagem plaquetária de $\geq 50 \times 10^9/L$ ($\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$) é geralmente recomendada para o parto vaginal ou cesáreo, o que pode ser alcançado com a prednisolona e/ou a IGIV. Se a resposta a outros tratamentos for inadequada, um agonista do receptor de trombopoetina pode ser considerado, embora faltem evidências.[15] Consulte Novos tratamentos .

Para a anestesia peridural recomenda-se uma meta de contagem plaquetária de $\geq 80 \times 10^9/L$ ($\geq 80 \times 10^9/\text{microlitro}$), embora o risco seja provavelmente baixo nas pacientes com uma contagem plaquetária $>70 \times 10^9/L$ ($>70 \times 10^3/\text{microlitro}$).[86] Se uma contagem plaquetária adequada não for alcançada e o parto for iminente, a transfusão de plaquetas em conjunto com IGIV pode ser considerada.[20]

Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Inicial		(Resumo)
todos os pacientes (criança ou adulto): com sangramento com risco de vida ou risco aos órgãos		
sem hematúria	1a.	IGIV associada a corticosteroide e transfusão de plaquetas
	2a.	agonista do receptor de trombopoetina
	adjunta	antifibrinolítico

Aguda		(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

Contínua		(Resumo)
crianças: doença persistente ou crônica		
	1a.	rituximabe
	1a.	agonista do receptor de trombopoetina
	2a.	esplenectomia (associada a tratamento para alcançar o nível de plaquetas desejado)
não gestantes: doença persistente ou crônica		
	1a.	agonista do receptor de trombopoetina
	1a.	rituximabe
	1a.	fostamatinibe
	2a.	esplenectomia (associada a tratamento para alcançar o nível de plaquetas desejado)
	3a.	medicamentos imunossupressores ou imunomoduladores
	3a.	corticosteroide em dose baixa ou infusões repetidas de IGIV
gestantes: doença persistente ou crônica		
	1a.	alta dose de metilprednisolona
	adjunta	IGIV e/ou azatioprina
	2a.	rituximabe
	2a.	esplenectomia

Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Inicial

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 fraca ao tratamento inicial

--E--

» **prednisolona**: crianças: 2-4 mg/kg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas por 5-7 dias, máximo de 120 mg/dia; adultos: 0.5 a 2 mg/kg/dia por via oral durante 1-3 semanas seguido por uma redução gradual, máximo de 80 mg/dia

-ou-

» **succinato sódico de metilprednisolona**: crianças: 30 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas por 3 dias, seguidos por tratamento com corticosteroide oral conforme indicação clínica, máximo de 1000 mg/dose; adultos: 1000 mg por via intravenosa a cada 24 horas por 3 dias, seguidos por tratamento com corticosteroide oral conforme a indicação clínica

-ou-

» **dexametasona**: crianças: 0.6 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 4 dias, pode-se repetir o ciclo, máximo de 40 mg/dia; adultos: 40 mg por via oral uma vez ao dia por 4 dias, pode-se repetir o ciclo

» Todos os adultos e crianças com sangramento com risco à vida ou a órgãos, independentemente da contagem plaquetária, necessitam de tratamento de emergência com uma combinação de transfusão de plaquetas, um corticosteroide e imunoglobulina intravenosa (IGIV).

» Um sangramento decorrente da trombocitopenia imune com risco à vida ou a órgãos pode ocorrer em um sítio anatômico (por exemplo, intracraniano,

Inicial

intraespinhal, intraocular, retroperitoneal, pericárdico ou intramuscular com síndrome compartimental) ou ser um sangramento que resulte em instabilidade hemodinâmica ou comprometimento respiratório.[29]

» 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 transfusão, há evidências que sugerem que pacientes com sangramento ativo respondem transitoriamente à transfusão.[30] A IGIV pode prolongar a sobrevivência das plaquetas; portanto, a transfusão de plaquetas pode ser mais eficaz se administrada após a infusão de IGIV.[31]

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

2a. agonista do receptor de trombopoetina

Opções primárias

» **eltrombopague**: crianças com 1-5 anos de idade: 25 a 75 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar a dose de acordo com a resposta; crianças ≥6 anos de idade e adultos: 50-75 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar a dose de acordo com a resposta

ou

» **romiplostim**: crianças ≥1 ano de idade e adultos: 1-10 microgramas/kg por via subcutânea uma vez por semana, ajustar a dose de acordo com a resposta

ou

» **avatrombopague**: adultos: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar a dose de acordo com a resposta

» Os agonistas do receptor de trombopoetina não agem com rapidez suficiente para desempenhar um papel no tratamento de emergência inicial, mas podem ser considerados como uma opção subsequente se a resposta ao tratamento de emergência for inadequada, ou podem ser considerados concomitantemente com o tratamento de emergência para proporcionar benefícios mais duradouros e prevenir recidivas.[15] [32] [33]

Inicial

■ sem hematúria

adjunta

antifibrinolítico

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no 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 podem ajudar a estabilizar os coágulos que já tiverem se formado. 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.

Aguda

criança recém-diagnosticada

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

1a. observação

» A observação é recomendada para as crianças assintomáticas ou com sintomas hemorrágicos leves (por exemplo, hematomas, petéquias, púrpura), pois a maioria atingirá uma contagem plaquetária segura em poucos dias.[15]

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

» A frequência do monitoramento deve ser individualizada, com base nos sintomas de sangramento, na contagem plaquetária e nas preferências do paciente.[15] Acompanhamento clínico e contagem plaquetária são necessários caso apareçam sintomas de sangramento ou antes de cirurgia ou tratamento odontológico. Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia.[15]

» A trombocitopenia imune é uma condição benigna para a maioria das crianças afetadas, e os sangramentos importantes (mesmo com trombocitopenia grave e prolongada) parecem ser raros.[22] A maioria das manifestações está limitada à pele.

» As crianças, muitas vezes, apresentam recuperação espontânea dentro de semanas ou meses, com taxas mais elevadas de remissão espontânea associadas à idade mais jovem.[71] Estudos relatam uma remissão completa em 6 meses em aproximadamente 70% das crianças com PTI.[72] [73]

- **com sintomas de sangramento importante**

1a. corticosteroide ou IGIV ou imunoglobulina anti-D

Opções primárias

» **prednisolona**: 2-4 mg/kg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas por 5-7 dias, máximo de 120 mg/dia

ou

» **succinato sódico de metilprednisolona**: 30 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas por 3 dias, seguidos por tratamento

Aguda

com corticosteroide oral conforme indicação clínica, máximo de 1000 mg/dose

ou

» **dexametasona**: 0.6 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 4 dias, pode-se repetir o ciclo, máximo de 40 mg/dia

Opções secundárias

» **imunoglobulina humana normal**: 1 g/kg por via intravenosa em dose única, uma segunda dose pode ser administrada se houver uma resposta fraca ao tratamento inicial

ou

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

» O tratamento para as crianças com trombocitopenia imune recém-diagnosticada só é recomendado na presença de sintomas hemorrágicos importantes (por exemplo, sangramento de mucosa).[15] [22][34]

» Um corticosteroide é o tratamento de primeira linha habitual. As diretrizes recomendam um ciclo curto de prednisolona (não superior a 7 dias, incluindo redução gradual). A metilprednisolona ou a dexametasona são opções alternativas.[34]

» A imunoglobulina intravenosa (IGIV) ou a imunoglobulina anti-D intravenosa podem ser usadas como primeira linha se os corticosteroides forem contraindicados. A imunoglobulina anti-D só deve ser usada nos pacientes Rh positivos e não esplenectomizados.[34] [36] A IGIV ou a imunoglobulina anti-D intravenosa podem ser consideradas em preferência a um corticosteroide se for necessária uma resposta rápida para sintomas hemorrágicos.[15]

» Os pacientes desenvolvem hemólise leve e autolimitada durante o tratamento com imunoglobulina anti-D, e há um pequeno risco de hemólise grave e insuficiência renal, mas elas são raras.[37] [38] Também podem ocorrer reações anafiláticas imediatas e reações de hipersensibilidade; cefaleias são comumente relatadas. A pré-medicação com esteroides pode reduzir os efeitos colaterais.[15]

Aguda

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia.[15]

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

- » Os adultos assintomáticos (ou aqueles com sangramento mucocutâneo leve, apenas) com contagem plaquetária $\geq 30 \times 10^9/L$ ($\geq 30 \times 10^3/\text{microlitro}$) que não tiverem fatores de risco adicionais não necessitam de tratamento imediato; aconselha-se uma observação estrita.
- » Os fatores de risco podem incluir tratamento antitrombótico, necessidade de intervenção que pode causar sangramento, idade >60 anos, ou ocupação ou atividades com alto risco de lesões.
- » A trombocitopenia imune nos adultos é frequentemente uma doença crônica. Ocorre remissão espontânea em aproximadamente 5% a 10% dos casos.[39] Acompanhamento clínico e contagem plaquetária são necessários caso apareçam sintomas de sangramento ou antes de cirurgia ou tratamento odontológico.
- » O objetivo do tratamento inicial é obter rapidamente uma contagem plaquetária segura para prevenir ou interromper hemorragias e garantir uma qualidade de vida aceitável com o mínimo de toxicidade relacionada ao tratamento. Cerca de 20% a 30% dos pacientes que recebem tratamento inicial não necessitarão de terapia adicional.
- » Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para metas de níveis de plaquetas para procedimentos odontológicos e cirurgias em adultos (por exemplo, pequenas cirurgias $\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$], cirurgias de grande porte $\geq 80 \times 10^9/L$ [$\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$]).[15]
- » Os critérios para iniciar o tratamento na gravidez são os mesmos que para pacientes não gestantes.[20] As pacientes gestantes devem ser encaminhadas para uma equipe que inclua um hematologista e um ginecologista.
- » Uma contagem plaquetária estável de $20\text{-}30 \times 10^9/L$ ($20\text{-}30 \times 10^3/\text{microlitro}$) é considerada segura durante a gravidez até o final do terceiro

Aguda

- **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.

trimestre, quando níveis mais elevados são necessários para o parto. A observação deve ser considerada, a menos que a paciente apresente sintomas de sangramento ou um procedimento esteja planejado.^{[15] [81]} Uma meta de contagem plaquetária de $\geq 50 \times 10^9/L$ ($\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$) é recomendada para o parto vaginal ou cesáreo. Para a anestesia peridural recomenda-se uma meta de contagem plaquetária de $\geq 80 \times 10^9/L$ ($\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$), embora o risco seja provavelmente baixo nas pacientes com uma contagem plaquetária $>70 \times 10^9/L$ ($>70 \times 10^3/\text{microlitro}$).^[86]

corticosteroide e/ou IGIV

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 2 mg/kg/dia por via oral durante 1-3 semanas seguidos por uma redução gradual, máximo de 80 mg/dia

-ou-

» **metilprednisolona**: 1000 mg por via intravenosa a cada 24 horas por 3 dias, seguidos por tratamento com corticosteroide oral conforme a indicação clínica

-ou-

» **dexametasona**: 40 mg por via oral uma vez ao dia por 4 dias, pode-se repetir o ciclo

--E/OU--

» **imunoglobulina humana normal**: 1 g/kg por via intravenosa em dose única, uma segunda dose pode ser administrada se houver uma resposta fraca ao tratamento inicial

» Os adultos recém-diagnosticados com contagem plaquetária $\geq 30 \times 10^9/L$ ($\geq 30 \times 10^3/\text{microlitro}$) que tiverem sintomas hemorrágicos (por exemplo, equimoses, petéquias, púrpura, sangramentos da mucosa oral, epistaxe) e/ou fatores de risco adicionais podem receber tratamento de primeira linha com um corticosteroide e/ou imunoglobulina intravenosa (IGIV).

» Os fatores de risco podem incluir tratamento antitrombótico, necessidade de intervenção que possa causar sangramento, idade >60 anos ou ocupação ou atividades com alto risco de lesões.

» Para os pacientes com contagem plaquetária $>30 \times 10^9/L$ ($>30 \times 10^3/\text{microlitro}$), os riscos de morbidade do tratamento devem ser cuidadosamente avaliados em relação aos benefícios potenciais.^[35]

Aguda

» Os corticosteroides atuam contra a destruição imunologicamente mediada das plaquetas na trombocitopenia imune, e são normalmente o tratamento inicial padrão. Para os pacientes não gestantes, as diretrizes recomendam um ciclo curto (≤ 6 semanas incluindo tratamento e redução gradual) de prednisolona ou dexametasona.[15] [34] Geralmente os pacientes mostrarão uma resposta nas 2-3 primeiras semanas de corticoterapia. Interromper ou reduzir o tratamento com corticosteroides muito rapidamente pode resultar em recidiva. 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 se os corticosteroides forem contraindicados ou não tolerados. Se for necessário um rápido aumento na contagem plaquetária, a IGIV pode ser administrada em combinação com um corticosteroide.

» Se for necessário tratamento durante a gestação, os corticosteroides e a IGIV são considerados tratamentos de primeira linha seguros.[15] [81] A prednisolona é geralmente administrada como terapia inicial (reduzida gradualmente até a mínima dose efetiva). A dexametasona não é recomendada durante a gravidez.[81] [82] A IGIV pode ser usada se os corticosteroides forem contraindicados ou não tolerados. A IGIV pode ser administrada em combinação com prednisolona se a resposta à prednisolona for inadequada, se for necessária uma resposta rápida, ou como preparação para o parto.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para metas de níveis de plaquetas para procedimentos odontológicos e cirurgias em adultos (por exemplo, pequenas cirurgias $\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$], cirurgias de grande porte $\geq 80 \times 10^9/L$ [$\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$]).[15] Em gestantes, recomenda-se uma meta de contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ para os partos vaginal e cesáreo. Para a anestesia peridural recomenda-se uma meta de contagem plaquetária de $\geq 80 \times 10^9/L$ ($\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$), embora o risco seja provavelmente baixo nas pacientes com uma contagem plaquetária $> 70 \times 10^9/L$ ($> 70 \times 10^3/\text{microlitro}$).[86]

» O objetivo do tratamento inicial é obter rapidamente uma contagem plaquetária segura

Aguda

para prevenir ou interromper hemorragias e garantir uma qualidade de vida aceitável com o mínimo de toxicidade relacionada ao tratamento. Cerca de 20% a 30% dos pacientes que recebem tratamento inicial não necessitarão de terapia adicional.

1a. imunoglobulina anti-D**Opções primárias**

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

» Os pacientes Rh positivos e não esplenectomizados podem se beneficiar de imunoglobulina anti-D intravenosa.[36] A imunoglobulina anti-D intravenosa pode ser usada como primeira linha nesses pacientes (se disponível), mas a resposta ao tratamento pode ser transitória.[36]

» A imunoglobulina anti-D pode ser segura para uso durante a gestação, mas faltam evidências. Em um pequeno estudo envolvendo gestantes Rh positivas e não esplenectomizadas, a imunoglobulina anti-D mostrou-se segura e efetiva tanto para a mãe quanto para o feto no segundo e terceiro trimestres.[83] No entanto, existe um aumento do risco de hemólise tanto na mãe como no bebê.

» Os pacientes desenvolvem hemólise leve e autolimitada com a imunoglobulina anti-D, e há um pequeno risco de complicações hemolíticas graves, mas estas são raras.[37] [38] Reações anafiláticas imediatas também ocorrem raramente; calafrios, febre e cefaleias são mais comuns. A pré-medicação com um corticosteroide pode reduzir os efeitos colaterais.[15]

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para metas de níveis de plaquetas para procedimentos odontológicos e cirurgias em adultos (por exemplo, pequenas cirurgias $\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$], cirurgias de grande porte $\geq 80 \times 10^9/L$ [$\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$]).[15] Nas gestantes recomenda-se uma meta de contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ para o parto vaginal ou cesáreo. Para a anestesia peridural recomenda-se uma meta de contagem plaquetária de $\geq 80 \times 10^9/L$ ($\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$), embora o risco seja provavelmente baixo nas

Aguda

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

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

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 2 mg/kg/dia por via oral durante 1-3 semanas seguidos por uma redução gradual, máximo de 80 mg/dia

-ou-

» **metilprednisolona**: 1000 mg por via intravenosa a cada 24 horas por 3 dias, seguidos por tratamento com corticosteroide oral conforme a indicação clínica

-ou-

» **dexametasona**: 40 mg por via oral uma vez ao dia por 4 dias, pode-se repetir o ciclo

--E/OU--

» **imunoglobulina humana normal**: 1 g/kg por via intravenosa em dose única, uma segunda dose pode ser administrada se houver uma resposta fraca ao tratamento inicial

» Os adultos recém-diagnosticados com uma contagem plaquetária $<30 \times 10^9/L$ ($<30 \times 10^3/\text{microlitro}$) geralmente necessitam de tratamento devido a sintomas hemorrágicos ou ao aumento do risco de sangramentos.[34]

» Um corticosteroide e/ou IGIV são considerados os tratamentos de primeira linha.

» Os corticosteroides atuam contra a destruição mediada imunologicamente das plaquetas na trombocitopenia imune e são normalmente o tratamento inicial padrão.[87] Para os pacientes não gestantes, as diretrizes recomendam um ciclo curto (≤ 6 semanas incluindo tratamento e redução gradual) de prednisolona ou dexametasona.[15] [34] Geralmente os pacientes mostrarão uma resposta nas 2-3 primeiras semanas de corticoterapia. Interromper ou reduzir o tratamento com corticosteroides muito rapidamente pode resultar em recidiva. 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 se os corticosteroides forem contraindicados. Se for necessário um aumento rápido na contagem plaquetária, a IGIV pode ser administrada em combinação com um corticosteroide.

Aguda

» Se for necessário tratamento durante a gestação, os corticosteroides e a IGIV são considerados tratamentos de primeira linha seguros.[15] [81] A prednisolona é geralmente administrada como terapia inicial (reduzida gradualmente até a dose mínima eficaz). A dexametasona não é recomendada durante a gravidez.[82] A IGIV pode ser usada se os corticosteroides forem contraindicados ou não tolerados. A IGIV pode ser administrada em combinação com prednisolona se a resposta à prednisolona for inadequada, se for necessária uma resposta rápida ou como preparação para o parto.

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para metas de níveis de plaquetas para procedimentos odontológicos e cirurgias em adultos (por exemplo, pequenas cirurgias $\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$], cirurgias de grande porte $\geq 80 \times 10^9/L$ [$\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$]).[15]

Nas gestantes recomenda-se uma meta de contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^9/L$ ($\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$) para os partos vaginal e cesáreo. Para a anestesia peridural recomenda-se uma meta de contagem plaquetária de $\geq 80 \times 10^9/L$ ($\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$), embora o risco seja provavelmente baixo nas pacientes com uma contagem plaquetária $> 70 \times 10^9/L$ ($> 70 \times 10^3/\text{microlitro}$).[86]

» O objetivo do tratamento inicial é obter rapidamente uma contagem plaquetária segura para prevenir ou interromper hemorragias e garantir uma qualidade de vida aceitável com o mínimo de toxicidade relacionada ao tratamento. Cerca de 20% a 30% dos pacientes que recebem tratamento inicial não necessitarão de terapia adicional.

1a. imunoglobulina anti-D

Opções primárias

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

» Os pacientes que forem Rh positivos e não esplenectomizados podem se beneficiar da imunoglobulina anti-D intravenosa, a qual demonstrou aumentar a contagem plaquetária em mais de 70% dos casos (incluindo crianças e adultos).[36] A imunoglobulina anti-D intravenosa pode ser usada como primeira

Aguda

linha nesses pacientes (se disponível), mas a resposta ao tratamento pode ser transitória.[36]

» A imunoglobulina anti-D pode ser segura para uso durante a gestação, mas faltam evidências. Em um pequeno estudo envolvendo gestantes Rh positivas e não esplenectomizadas, a imunoglobulina anti-D mostrou-se segura e efetiva tanto para a mãe quanto para o feto no segundo e terceiro trimestres.[83] No entanto, existe um aumento do risco de hemólise tanto na mãe como no bebê.

» Os pacientes desenvolvem hemólise leve e autolimitada durante o tratamento com imunoglobulina anti-D, e há um pequeno risco de complicações hemolíticas graves, mas elas são raras.[37] [38] Reações anafiláticas imediatas e reações de hipersensibilidade também ocorrem raramente; calafrios, febre e cefaleias são as mais comuns. A pré-medicação com um corticosteroide pode reduzir os efeitos colaterais.[15]

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para metas de níveis de plaquetas para procedimentos odontológicos e cirurgias em adultos (por exemplo, pequenas cirurgias $\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$], cirurgias de grande porte $\geq 80 \times 10^9/L$ [$\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$]).[15]

Nas gestantes recomenda-se uma meta de contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ para o parto vaginal ou cesáreo. Para a anestesia peridural recomenda-se uma meta de contagem plaquetária de $\geq 80 \times 10^9/L$ ($\geq 80 \times 10^9/\text{microlitro}$), embora o risco seja provavelmente baixo nas pacientes com uma contagem plaquetária $> 70 \times 10^9/L$ ($> 70 \times 10^3/\text{microlitro}$).[86]

Contínua

crianças: doença persistente ou crônica

1a. rituximabe

Opções primárias

» **rituximabe**: 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez por semana por 4 doses

» A trombocitopenia imune (PTI; ou seja, contagem plaquetária $\leq 100 \times 10^9/L$ [$\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$]) que não apresenta resolução espontânea ou não responde ao tratamento de primeira linha é definida como PTI persistente se a duração for de 3 a 12 meses após o diagnóstico, e como PTI crônica se a duração for superior a 12 meses após o diagnóstico.

» O rituximabe deve ser considerado se houver falha no tratamento ou intolerância aos tratamentos de primeira linha (por exemplo, corticosteroides, IGIV). O rituximabe é usado off-label para a PTI.

» Em uma revisão sistemática que avaliou o rituximabe para crianças com PTI, foi relatada contagem plaquetária $>100 \times 10^9/L$ ($>100 \times 10^3/\text{microlitro}$; resposta completa) em cerca de 39% das crianças com PTI, e uma contagem plaquetária $>30 \times 10^9/L$ ($>30 \times 10^3/\text{microlitro}$; resposta) foi relatada em cerca de 68%, com uma duração mediana da resposta de 12,8 meses.[74] Em um estudo de acompanhamento em longo prazo, apenas 26% das crianças com resposta inicial ao tratamento com rituximabe mantiveram uma resposta livre de tratamento após 5 anos.[75]

» 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.

» Nos casos de fracasso do tratamento ou intolerância ao rituximabe, pode ser considerada a troca para outro medicamento de segunda linha (por exemplo, agonistas do receptor de trombopoetina [eltrombopague ou romiplostim]).

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia.[15]

1a. agonista do receptor de trombopoetina

Contínua

Opções primárias

» **eltrombopague**: crianças com 1-5 anos de idade: 25 a 75 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar a dose de acordo com a resposta; crianças ≥ 6 anos de idade: 50-75 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar a dose de acordo com a resposta

ou

» **romiplostim**: crianças ≥ 1 ano de idade: 1-10 microgramas/kg por via subcutânea uma vez por semana, ajustar a dose de acordo com a resposta

» A trombocitopenia imune (PTI; ou seja, contagem plaquetária $\leq 100 \times 10^9/L$ [$\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$]) que não apresenta resolução espontânea ou não responde ao tratamento de primeira linha é definida como PTI persistente se a duração for de 3 a 12 meses após o diagnóstico, e como PTI crônica se a duração for superior a 12 meses após o diagnóstico.

» Um agonista do receptor de trombopoetina (eltrombopague ou romiplostim) deve ser considerado se houver falha no tratamento ou intolerância aos tratamentos de primeira linha (por exemplo, corticosteroides, IGIV).

» 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).

» 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.^{[76] [77][78]} Nesses ensaios, foram relatadas taxas de resposta (contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$]) de 62% e 40% para o eltrombopague, e de 52% para o romiplostim.^{[76] [77][78]}

» Uma revisão sistemática e metanálise que comparou agonistas dos receptores de trombopoetina com rituximabe em crianças sugeriu uma taxa de resposta plaquetária semelhante para cada agente. No entanto, mais pacientes mantiveram uma resposta sustentável com o romiplostim, e o tempo de resposta foi menor para o eltrombopague e o romiplostim

Contínua

(4.75 semanas) do que para o rituximabe (6.75 semanas).[79]

» 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.

» Nos casos de fracasso do tratamento ou intolerância aos agonistas do receptor de trombopoetina, pode ser considerada a troca para outro medicamento de segunda linha (por exemplo, rituximabe).

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia.[15]

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

» A trombocitopenia imune (PTI; ou seja, contagem plaquetária $\leq 100 \times 10^9/L$ [$\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$]) que não apresenta resolução espontânea ou não responde ao tratamento de primeira linha é definida como PTI persistente se a duração for de 3 a 12 meses após o diagnóstico, e como PTI crônica se a duração for superior a 12 meses após o diagnóstico.[1]

» A esplenectomia raramente é indicada na PTI infantil. As crianças com doença persistente ou crônica podem ser candidatas à esplenectomia se não responderem ou forem intolerantes às intervenções farmacológicas e apresentarem sangramento com risco à vida ou uma qualidade de vida relacionada à saúde substancialmente prejudicada.[15] A esplenectomia deve ser adiada por pelo menos 12 meses, a menos que seja necessário tratamento imediato (por exemplo, para melhorar a qualidade de vida).

» Nas crianças submetidas à esplenectomia, a profilaxia pré-operatória com IGIV ou corticosteroides orais pode ser considerada para aumentar a contagem plaquetária para um nível seguro e reduzir o risco de sangramento intraoperatório.

» Pelo menos 2 semanas antes da esplenectomia, os pacientes devem ser imunizados com vacinas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*. As orientações locais sobre vacinação pré e pós-esplenectomia devem ser seguidas.[80] A vacinação pode

Contínua

ser inefetiva por até 6 meses nas pacientes previamente tratadas com rituximabe; idealmente as vacinações devem ser administradas >6 meses antes do tratamento com rituximabe, ou pelo menos 6 meses após a dose final.[15] [58] Antibióticos profiláticos devem ser administrados durante pelo menos 3 anos após a esplenectomia; alguns recomendam profilaxia antibiótica vitalícia.[66] [69] [70]

» 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

1a. agonista do receptor de trombopoetina

Opções primárias

» **romiplostim**: 1-10 microgramas/kg por via subcutânea uma vez por semana, ajustar a dose de acordo com a resposta

ou

» **eltrombopague**: 50-75 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar a dose de acordo com a resposta

ou

» **avatrombopague**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia, ajustar a dose de acordo com a resposta

» A trombocitopenia imune (PTI; ou seja, contagem plaquetária $\leq 100 \times 10^9/L$ [$\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$]) que não apresenta resolução espontânea ou não responde ao tratamento de primeira linha é definida como PTI persistente se a duração for de 3 a 12 meses após o diagnóstico, e PTI crônica se a duração for superior a 12 meses após o diagnóstico.[1]

» Os pacientes que não respondem ao tratamento de primeira linha ou apresentam

Contínua

recidiva quando os corticosteroides são reduzidos ou interrompidos podem receber um agonista do receptor de trombopoetina como opção de tratamento de segunda linha.

» O romiplostim, o eltrombopague e o avatrombopague estão aprovados para uso de segunda linha na PTI crônica. Nenhum desses agentes partilha homologia de sequência com a trombopoetina endógena.

» Ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo demonstraram que cada um desses agentes é efetivo no aumento da contagem plaquetária ($>50 \times 10^9/L$ [$>50 \times 10^3/\text{microlitro}$]) em pacientes com PTI crônica sem resposta clínica ou que apresentaram recidiva após um ou mais tratamentos, incluindo esplenectomia (taxas de resposta em 1 mês $>65\%$ para cada agente).^{[34] [40] [41] [42] [43] [44]} Também foram relatadas redução ou descontinuação do tratamento concomitante da PTI, redução dos sangramentos e melhora na qualidade de vida relacionada à saúde. Foram demonstradas segurança e eficácia em longo prazo para o romiplostim e o eltrombopague.^{[45] [46] [47]}

» As preocupações iniciais sobre o risco trombótico, o aumento da reticulina na medula óssea e o potencial de promoção de neoplasia diminuíram.^[48] No entanto, a trombocitopenia rebote pode ser um problema significativo com o romiplostim se não forem administradas todas as doses.

» Nos casos de fracasso do tratamento ou intolerância a um agente, a troca para um agonista do receptor de trombopoetina diferente pode ser efetiva.^[49] Um estudo retrospectivo mostrou que a troca para o avatrombopague foi efetiva após um tratamento inadequado ou pouco tolerado com romiplostim ou eltrombopague (taxa de resposta de 93%).^[50]

» Os agonistas do receptor de trombopoetina geralmente requerem administração contínua indefinida, pois a contagem plaquetária tende a retornar aos níveis basais após a interrupção do tratamento; no entanto, dados limitados sugerem que uma resposta pode ser sustentada em 20% a 30% dos pacientes.^[49] Um esquema de redução da dose e possível descontinuação pode ser considerado nos pacientes que atingem contagens plaquetárias $>100 \times 10^9/L$ ($>100 \times 10^3/\text{microlitro}$) sustentadas e sem sangramento por pelo menos 12 meses; no entanto, as evidências para dar suporte

Contínua

a essa abordagem ainda não estão bem desenvolvidas.[51]

» Diferenças na administração, interações alimentares e efeitos colaterais podem afetar a escolha do agonista do receptor de trombopoetina. O romiplostim é administrado uma vez por semana por injeção subcutânea. O eltrombopague e o avatrombopague são tratamentos orais de uma vez ao dia (embora o avatrombopague possa ser administrado com menos frequência em certos pacientes como parte do ajuste da dose). O eltrombopague deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 4 horas depois do consumo de produtos que contenham cátions polivalentes (por exemplo, antiácidos e laticínios). O tratamento com eltrombopague resulta em hepatotoxicidade em aproximadamente 10% dos pacientes, portanto são necessários testes da função hepática mensais. O eltrombopague é um quelante do ferro, portanto o monitoramento da ferritina e da saturação de transferrina pode ser necessário para os pacientes com fatores de risco para deficiência de ferro (incluindo menstruação).[51]

» 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.

» Nos casos de fracasso do tratamento ou intolerância a um medicamento de segunda linha, pode-se considerar a troca para outro medicamento de segunda linha ou esplenectomia (caso ocorra 12 meses ou mais após o diagnóstico).

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para metas de níveis de plaquetas para procedimentos odontológicos e cirurgias em adultos (por exemplo, pequenas cirurgias $\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$], cirurgias de grande porte $\geq 80 \times 10^9/L$ [$\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$]).[15]

1a. rituximabe

Opções primárias

Contínua

» **rituximabe**: 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez por semana por 4 doses

» A trombocitopenia imune (PTI; ou seja, contagem plaquetária $\leq 100 \times 10^9/L$ [$\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$]) que não apresenta resolução espontânea ou não responde ao tratamento de primeira linha é definida como PTI persistente se a duração for de 3 a 12 meses após o diagnóstico, e como PTI crônica se a duração for superior a 12 meses após o diagnóstico.[1]

» Os pacientes que não respondem ao tratamento de primeira linha ou apresentam recidiva quando os corticosteroides são reduzidos ou interrompidos podem receber rituximabe como opção de tratamento de segunda linha.

» Rituximabe é 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.[34] [52] [53] [54] As taxas de resposta duradoura são mais baixas para o rituximabe (39.4%) do que para os agonistas do receptor de trombopoetina (63.2%) a 6 meses.[34]

» Tem havido preocupações sobre o aumento do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva com o tratamento com rituximabe.[55] No entanto, isso parece ser extremamente raro.[56] Estudos subsequentes relataram um perfil de segurança aceitável quando usado para PTI.[57] O risco de infecção é aumentado, e a pré-medicação com esteroides é recomendada para prevenir reações agudas à infusão. O uso repetido do rituximabe pode causar hipogamaglobulinemia.[15]

» O rituximabe é contraindicado nos pacientes com infecção ativa por hepatite B devido ao aumento do risco de reativação do vírus da hepatite B. Os pacientes devem ser testados para infecção por hepatite B antes do uso. São necessários medicação antiviral profilática e monitoramento do DNA nos pacientes que recebem rituximabe e que apresentam evidência de infecção prévia por hepatite B. A vacinação pode ser inefetiva por até 6 meses nos pacientes previamente tratados com rituximabe; idealmente, as vacinações devem ser administradas >6 meses antes do tratamento com rituximabe.[15] [58]

» O rituximabe é usado off-label para a PTI.

Contínua

» 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.

» Nos casos de fracasso do tratamento ou intolerância a um medicamento de segunda linha, pode-se considerar a troca para outro medicamento de segunda linha ou esplenectomia (caso ocorra 12 meses ou mais após o diagnóstico).

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para metas de níveis de plaquetas (por exemplo, pequena cirurgia $\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$], cirurgia de grande porte $\geq 80 \times 10^9/L$ [$\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$]).^[15]

1a. fostamatinibe

Opções primárias

» **fostamatinibe**: 100-150 mg por via oral duas vezes ao dia, ajustar a dose de acordo com a resposta

» A trombocitopenia imune (PTI; ou seja, contagem plaquetária $\leq 100 \times 10^9/L$ [$\leq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$]) que não apresenta resolução espontânea ou não responde ao tratamento de primeira linha é definida como PTI persistente se a duração for de 3 a 12 meses após o diagnóstico, e como PTI crônica se a duração for superior a 12 meses após o diagnóstico.^[1]

» Os pacientes que não respondem ao tratamento de primeira linha ou apresentam recidiva quando os corticosteroides são reduzidos ou interrompidos podem receber fostamatinibe como opção de tratamento de segunda linha.

» O fostamatinibe é um inibidor da tirosina quinase do baço (Syk) aprovado para uso de segunda linha na PTI crônica.

» Em dois ensaios clínicos randomizados e controlados paralelos de 24 semanas envolvendo pacientes adultos com PTI persistente ou crônica sem resposta clínica a tratamentos anteriores, uma resposta estável (ou

Contínua

seja, contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$ por 4 de 6 semanas) foi alcançada em 18% dos pacientes que receberam fostamatinibe em comparação com 2% que receberam placebo.[59] A maioria desses pacientes tinha recebido 3 ou mais terapias anteriores e 80% dos participantes apresentavam uma duração da PTI >2 anos (mediana de 8.4 anos). Uma análise post hoc comparando subgrupos de pacientes por linha de terapia mostrou uma taxa de resposta de 78% quando o fostamatinibe foi usado como terapia de segunda linha, e de 48% quando usado como tratamento de terceira linha ou posterior.[60]

» 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.

» Nos casos de fracasso do tratamento ou intolerância a um medicamento de segunda linha, pode-se considerar a troca para outro medicamento de segunda linha ou esplenectomia (caso ocorra 12 meses ou mais após o diagnóstico).

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para metas de níveis de plaquetas (por exemplo, pequena cirurgia $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$], cirurgia de grande porte $\geq 80 \times 10^9/\text{L}$ [$\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$]).[15]

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

» A esplenectomia é considerada um tratamento de segunda linha, mas geralmente é adiada até pelo menos 12 a 24 meses após o diagnóstico para permitir a remissão ou estabilização da contagem plaquetária.

» O objetivo da esplenectomia é a cura ou a remissão duradoura. Uma revisão sistemática mostrou uma resposta completa (ou seja, contagem plaquetária $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ [$\geq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$] por 30 dias ou mais sem nenhum tratamento adicional para a trombocitopenia imune) com a esplenectomia

Contínua

em aproximadamente 66% dos casos.[65]

A esplenectomia pode ser considerada se os tratamentos de primeira linha falharem e o paciente for considerado adequado para cirurgia. No entanto, os potenciais riscos e benefícios da esplenectomia e das outras opções de tratamento de segunda linha (por exemplo, rituximabe, agonistas do receptor de trombopoetina e fostamatinibe) devem ser discutidos e uma decisão compartilhada deve ser tomada com o paciente. A esplenectomia tornou-se menos comum com a introdução de opções efetivas de medicamentos de segunda linha.

» 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. Um corticosteroide, IGIV ou agonista do receptor de trombopoetina pode ser usado para aumentar a contagem plaquetária para um nível mais seguro (por exemplo, $>50 \times 10^9/L$ [$>50 \times 10^3/\text{microlitro}$]) antes da cirurgia. Nos 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 tão 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 ser imunizados com vacinas contra *S pneumoniae*, *H influenzae* tipo b e *N meningitidis*. [66] [67] As orientações locais sobre vacinação pré e pós-esplenectomia devem ser seguidas. [68]

A vacinação pode ser inefetiva por até 6 meses nos pacientes previamente tratados com rituximabe; idealmente, as vacinações devem ser administradas >6 meses antes do tratamento com rituximabe, ou pelo menos 6 meses após a dose final. [15] [58] Antibióticos profiláticos devem ser administrados durante pelo menos 3 anos após a esplenectomia; alguns recomendam profilaxia antibiótica vitalícia. [66] [69] [70]

» 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 ressonância nuclear magnética, sobretudo se o esfregaço de sangue periférico não mostrar evidências de esplenectomia (isto é, corpos de Howell-Jolly).

Contínua

3a.

» Nos casos de fracasso do tratamento ou recidiva após a esplenectomia, um medicamento de segunda linha pode ser considerado, caso ainda não tenha sido experimentado.

medicamentos imunossupressores ou imunomoduladores**Opções primárias**

» **azatioprina**: 50-200 mg/dia por via oral

ou

» **ciclosporina**: 3-6 mg/kg/dia por via oral inicialmente, ajustar a dose de acordo com a resposta, máximo de 200 mg/dia

ou

» **ciclofosfamida**: 50-200 mg/dia por via oral

ou

» **danazol**: 200-800 mg/dia por via oral

ou

» **dapsona**: 50-100 mg/dia por via oral

ou

» **micofenolato de mofetila**: 500-2000 mg/dia por via oral

Opções secundárias

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

» Nos pacientes cujo tratamento com múltiplos medicamentos de segunda linha fracassam, a terapia de resgate com um medicamento imunossupressor ou imunomodulador pode ser considerada como tratamento off-label para a trombocitopenia imune. Eles incluem a azatioprina, a ciclosporina, a ciclofosfamida, o danazol, a dapsona e o micofenolato. No entanto, faltam evidências que apoiem a sua utilização.^{[15] [33]}

» A resposta ao micofenolato pode demorar várias semanas, mas parece ser duradoura.^{[61] [62] [63]}

» Os alcaloides da vinca (por exemplo, vincristina) podem ser administrados apenas

Contínua

em situações agudas. Apesar de uma elevada taxa de resposta (com uma resposta geralmente rápida), seu uso é limitado pelos efeitos colaterais graves, incluindo neuropatia periférica que pode ser irreversível.[15] [64]

3a. corticosteroide em dose baixa ou infusões repetidas de IGIV

Opções primárias

» **prednisolona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; recomendam-se doses de ≤ 5 mg/dia

ou

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

» Nos pacientes com fracasso no tratamento com múltiplos medicamentos de segunda linha, pode ser considerada uma terapia de resgate com corticosteroide em dose baixa ou repetidas infusões de imunoglobulina intravenosa (IGIV).

» Corticosteroide em dose baixa: raramente pode ser considerado nos pacientes com resposta clínica se eles puderem tolerar corticosteroides e não tiverem contraindicações (por exemplo, diabetes, hipertensão, osteoporose, úlcera péptica). Deve ser utilizada a mínima dose efetiva durante o menor período de tempo (idealmente não superior a 5 mg/dia de prednisolona ou equivalente).[15]

» Infusões repetidas de IGIV sob demanda podem ser usadas para os pacientes com resposta clínica, se toleradas. A maioria dos pacientes responde inicialmente; entretanto, o aumento das 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.

Contínua

gestantes: doença persistente ou crônica

1a. alta dose de metilprednisolona

Opções primárias

» **succinato sódico de metilprednisolona**: 1000 mg por via intravenosa a cada 24 horas por 3 dias, seguidos por tratamento com corticosteroide oral conforme a indicação clínica

» As pacientes gestantes com trombocitopenia imune sem resposta clínica à prednisolona ou imunoglobulina intravenosa (IGIV) inicial devem ser tratadas com altas doses de metilprednisolona, geralmente em combinação com IGIV e/ou azatioprina.[15] [84]

» 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.[15] Nas gestantes recomenda-se uma meta de contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^9/L$ ($\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$) para parto vaginal ou cesáreo. Para a anestesia peridural recomenda-se uma meta de contagem plaquetária de $\geq 80 \times 10^9/L$ ($\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$), embora o risco seja provavelmente baixo nas pacientes com uma contagem plaquetária $>70 \times 10^9/L$ ($>70 \times 10^3/\text{microlitro}$).[86]

adjunta IGIV e/ou azatioprina

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: 1 g/kg por via intravenosa em dose única, uma segunda dose pode ser administrada se houver uma resposta fraca ao tratamento inicial

-e/ou-

» **azatioprina**: 50-200 mg/dia por via oral

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

» A azatioprina tem sido utilizada com segurança na gravidez para outras indicações (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico ou transplante renal).

» Os pacientes devem ter níveis de plaquetas suficientes antes de serem submetidos a

Contínua

qualquer tipo de procedimento ou cirurgia. As diretrizes fornecem recomendações para os níveis de plaquetas-alvo.[15] Nas gestantes, recomenda-se uma meta de contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^9/L$ ($\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$) para o parto vaginal ou cesáreo. Para a anestesia peridural recomenda-se uma meta de contagem plaquetária de $\geq 80 \times 10^9/L$ ($\geq 80 \times 10^3/\text{microlitro}$), embora o risco seja provavelmente baixo nas pacientes com uma contagem plaquetária $> 70 \times 10^9/L$ ($> 70 \times 10^3/\text{microlitro}$).[86]

2a. rituximabe

Opções primárias

» **rituximabe**: 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez por semana por 4 doses

» Existem poucos dados sobre o uso seguro do rituximabe durante a gestação, e existem algumas preocupações sobre os desfechos da gestação após a exposição materna ao rituximabe.[85] No entanto, as diretrizes sugerem que o rituximabe pode ser considerado durante a gestação para os casos muito graves que não tiverem respondido a outros tratamentos.[15] É necessário monitoramento para imunossupressão e infecção. O rituximabe é usado off-label para a trombocitopenia imune.

2a. esplenectomia

» A esplenectomia raramente é realizada nas gestantes; no entanto, caso ela seja necessária (por exemplo, para a doença refratária grave) e a paciente concorde com o procedimento, o ideal é realizá-la precocemente no segundo trimestre, podendo ser feita por laparoscopia.[15] [20]

» As pacientes com contagem plaquetária pré-operatória $> 20 \times 10^9/L$ ($> 20 \times 10^3/\text{microlitro}$) podem ser submetidas à esplenectomia com segurança. As pacientes com PTI em pré-parto 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.

» Pelo menos 2 semanas antes da esplenectomia, os pacientes devem ser imunizados com vacinas contra *S pneumoniae*, *H influenzae* tipo b e *N meningitidis*. [66] [67] As

Contínua

orientações locais sobre vacinação pré e pós-esplenectomia devem ser seguidas.[68]
A vacinação pode ser inefetiva por até 6 meses nos pacientes previamente tratados com rituximabe; idealmente, as vacinações devem ser administradas >6 meses antes do tratamento com rituximabe, ou pelo menos 6 meses após a dose final.[15] [58] Antibióticos profiláticos devem ser administrados durante pelo menos 3 anos após a esplenectomia; alguns recomendam profilaxia antibiótica vitalícia.[66] [69] [70]

Novidades

Rilzabrutinibe

O rilzabrutinibe é um inibidor oral experimental da Bruton quinase, desenvolvido para tratar doenças imunologicamente mediadas. Ele tem um mecanismo de ação duplo, inibindo a ativação das células B e interrompendo a fagocitose das células revestidas de anticorpos pelos receptores Fc gama no baço e no fígado. Atualmente ele está sendo avaliado em um estudo de fase 3 que compara o rilzabrutinibe com placebo em adultos e adolescentes com trombocitopenia imune (PTI) persistente ou crônica.[88] [89] Um estudo de fase 1 e 2 incluindo 60 pacientes com PTI (contagem plaquetária basal mediana de $15 \times 10^9/L$ [$15 \times 10^3/\text{microlitro}$]) que tiveram falhas em tratamentos anteriores (mediana de 4 terapias) mostrou que 40% dos participantes alcançaram uma resposta (contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$]) com o rilzabrutinibe. O tempo mediano de resposta foi de 11.5 dias. Não foram relatados sangramentos ou eventos trombóticos relacionados ao tratamento superiores ao grau 2. Os eventos adversos comuns relacionados ao tratamento incluíram diarreia (32% dos pacientes), náuseas (30%) e fadiga (10%).[90] A Food and Drug Administration (FDA) concedeu designação de tramitação rápida a este medicamento para o tratamento da PTI.

Efgartigimode alfa

O efgartigimode alfa é um fragmento Fc derivado de IgG1 humana, desenvolvido para atingir os receptores Fc neonatais para acelerar a degradação patológica da IgG nas doenças autoimunes. Atualmente ele está sendo avaliado em ensaios clínicos de fase 3 para o tratamento da PTI persistente ou crônica.[91] Em um ensaio clínico de fase 3 do efgartigimode alfa, incluindo 131 pacientes com PTI crônica, foi alcançada uma resposta sustentada da contagem plaquetária ($\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$]) durante pelo menos 4 das últimas 6 semanas) em 22% dos pacientes, em comparação com 5% dos que receberam placebo.[92] O efgartigimode alfa foi bem tolerado, com eventos adversos leves a moderados, apenas. O efgartigimode alfa está atualmente licenciado para o tratamento da miastenia gravis, mas não da PTI.

Sutinlimabe

O sutinlimabe é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo C1s na via clássica do complemento. Em um ensaio clínico de fase 1 que incluiu 12 pacientes com PTI crônica ou refratária, 5 pacientes (42%) obtiveram respostas duradouras na contagem plaquetária ($\geq 50 \times 10^9/L$ [$\geq 50 \times 10^3/\text{microlitro}$]) em $\geq 50\%$ das consultas de acompanhamento) e 4 obtiveram resposta completa (contagem plaquetária $\geq 100 \times 10^9/L$ [$\geq 100 \times 10^3/\text{microlitro}$]). A resposta pode ser mantida em todos os pacientes com RC através da administração prolongada de sutinlimabe. O tempo mediano de resposta foi de 2 dias. O sutinlimabe foi geralmente bem tolerado e nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a eventos adversos relacionados ao medicamento.[93] Um ensaio clínico de fase 2 está em andamento.[94] O sutinlimabe está atualmente licenciado para o tratamento da hemólise associada à doença por crioaglutininas, mas não para a PTI.

Agonistas do receptor de trombopoetina na gestação

Atualmente os agonistas do receptor de trombopoetina não são recomendados durante a gestação, porque é provável que atravessem a placenta e a sua segurança não está estabelecida. No entanto, existem algumas evidências que sugerem que eles podem ter um papel no tratamento da PTI grave em gestantes antes do parto. Um estudo retrospectivo e observacional incluindo 15 mulheres (17 gestações) em mulheres com PTI tratadas com eltrombopague ou romiplostim durante a gestação não relatou eventos adversos significativos na mãe ou no neonato. A resposta inicial ao tratamento foi alcançada em 77% dos pacientes.[95] Uma revisão retrospectiva dos dados de 186 gestações em mulheres expostas ao romiplostim não relatou quaisquer preocupações específicas quanto à segurança.[96] Vários relatos de casos dão apoio a segurança (exceto pelo aumento do risco de trombocitose neonatal) e a eficácia dos agonistas dos receptores de trombopoetina administrados no terceiro trimestre. Evidências emergentes sugerem que o romiplostim pode ter um papel no aumento da contagem plaquetária na preparação para o parto.[15] [97]

Avatrombopague em crianças

O avatrombopague (um agonista oral do receptor de trombopoetina de segunda geração) foi aprovado para o tratamento de adultos com PTI crônica que apresentaram resposta insuficiente a um tratamento anterior. A segurança e a eficácia do avatrombopague em crianças com PTI que apresentaram uma resposta insuficiente a um tratamento anterior estão sendo avaliadas em um ensaio clínico de fase 3b, randomizado e controlado por placebo.[43] [98]

Prevenção secundária

Os pacientes devem tentar minimizar o risco de trauma (por exemplo, evitando esportes de contato e 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 os medicamentos que puderem afetar a função das plaquetas (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroidais ou aspirina) ou a coagulação (por exemplo, varfarina).

Discussões com os pacientes

Após esplenectomia, os pacientes têm maior risco de infecções bacterianas fatais, cerca de 1 por 1500 pacientes-anos (risco mais baixo em pacientes vacinados).[106] [107] 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.

Monitoramento

Monitoramento

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

Complicações

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
sangramento com risco de vida	curto prazo	baixa
Os sangramentos espontâneos com risco à vida são raros, especialmente nas crianças.^[22] 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.		
sangramento intracraniano	curto prazo	baixa
A frequência estimada é de aproximadamente 0.5% nas crianças e de 1.5% nos adultos.^{[104] [105]}		
complicações em longo prazo dos miméticos da trombopoetina	longo prazo	Médias
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.^{[45] [102]} A supressão da trombocitopenia poderá ocorrer se o tratamento for interrompido abruptamente.^[102] A biópsia da medula óssea é aconselhada nos casos de perda de resposta se a adesão for confirmada. É necessário o monitoramento da função hepática.		
doenças infecciosas transmitidas por transfusão	variável	baixa
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.^[103] O risco de sepse bacteriana sintomática de uma transfusão é: eritrócitos 1:500,000; plaquetas 1:2000 a 1:12,000.		

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.^[99]

O prognóstico é particularmente bom em crianças. As crianças, muitas vezes, apresentam recuperação espontânea dentro de semanas ou meses, com taxas mais elevadas de remissão espontânea associadas à idade mais jovem.^[71] Estudos relatam uma remissão completa em 6 meses em aproximadamente 70% das crianças com trombocitopenia imune.^{[72] [73]}

A mortalidade é mais elevada em pacientes idosos e naqueles sem resposta clínica às várias linhas de tratamento.^{[35][100] [101]}

Diretrizes diagnósticas

Internacional

Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children (<http://www.bloodjournal.org/content/113/11/2386>)

Publicado por: International Working Group of the Vicenza Consensus Conference **Última publicação:** 2009

América do Norte

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (<http://www.bloodjournal.org/content/115/2/168>)

Publicado por: Journal of the American Society of Hematology **Última publicação:** 2019

Diretrizes de tratamento

Europa

Primary immune thrombocytopenia in adults: guidelines on diagnosis and treatment (<https://bhs.be/practice/guidelines>)

Publicado por: Belgian Hematology Society **Última publicação:** 2020

Acute childhood idiopathic thrombocytopenia purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment (<http://www.haematologica.org/content/85/4/420>)

Publicado por: Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia **Última publicação:** 2000

América do Norte

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (<http://www.bloodjournal.org/content/115/2/168>)

Publicado por: Journal of the American Society of Hematology

Última publicação: 2019

American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia (<https://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Guidelines.aspx>)

Publicado por: American Society of Hematology

Última publicação: 2019

2013 Clinical practice guide on thrombocytopenia in pregnancy (<https://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Quick-Reference.aspx>)

Publicado por: American Society of Hematology

Última publicação: 2013

Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397769>)

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

Última publicação: 2007

Principais artigos

- 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 \(http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/113/11/2386\)](http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/113/11/2386) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19005182?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19005182?tool=bestpractice.bmj.com)
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-817. [Texto completo \(https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/22/3780/428877/Updated-international-consensus-report-on-the\)](https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/22/3780/428877/Updated-international-consensus-report-on-the) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31770441?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31770441?tool=bestpractice.bmj.com)
- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829-66. [Texto completo \(https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3829/429213/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for\)](https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3829/429213/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31794604?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31794604?tool=bestpractice.bmj.com)

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 \(http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/113/11/2386\)](http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/113/11/2386) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19005182?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19005182?tool=bestpractice.bmj.com)
2. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol*. 2006 May;133(4):364-74. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2006.06024.x\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2006.06024.x) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643442?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643442?tool=bestpractice.bmj.com)
3. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009 Jun 25;113(26):6511-21. [Texto completo \(http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/113/26/6511\)](http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/113/26/6511) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395674?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395674?tool=bestpractice.bmj.com)
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 \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.21616\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.21616) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131303?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131303?tool=bestpractice.bmj.com)
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 \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/)

- full/10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245432?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245432?tool=bestpractice.bmj.com)
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 \(http://www.bloodjournal.org/content/124/22/3308.long\)](http://www.bloodjournal.org/content/124/22/3308.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25305203?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25305203?tool=bestpractice.bmj.com)
 7. Weycker D, Hanau A, Hatfield M, et al. Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis. *J Med Econ*. 2020 Feb;23(2):184-92. [Texto completo \(https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2019.1669329\)](https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2019.1669329) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31547724?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31547724?tool=bestpractice.bmj.com)
 8. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006 Nov;4(11):2377-83. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2006.02147.x\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2006.02147.x) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16869934?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16869934?tool=bestpractice.bmj.com)
 9. 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 \(https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)10558-1/fulltext\)](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)10558-1/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221355?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221355?tool=bestpractice.bmj.com)
 10. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19466980?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19466980?tool=bestpractice.bmj.com)
 11. McKenzie CG, Guo L, Freedman J, et al. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013;163:10-23. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23937260?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23937260?tool=bestpractice.bmj.com)
 12. Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine*. 2022 Feb;76:103820. [Texto completo \(https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(22\)00009-3/fulltext\)](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(22)00009-3/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35074629?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35074629?tool=bestpractice.bmj.com)
 13. Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, et al. Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *Int J Hematol*. 2011 Mar;93(3):329-35. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21347644?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21347644?tool=bestpractice.bmj.com)
 14. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22139790?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22139790?tool=bestpractice.bmj.com)
 15. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-817.

- Texto completo (<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/22/3780/428877/Updated-international-consensus-report-on-the>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31770441?tool=bestpractice.bmj.com>)
16. 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 (<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/121/14/2596.long>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361904?tool=bestpractice.bmj.com>)
 17. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014 Sep;19(suppl 1):1-5. Texto completo (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hel.12165>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167938?tool=bestpractice.bmj.com>)
 18. 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 (<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/113/6/1231>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18945961?tool=bestpractice.bmj.com>)
 19. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012 Jul;158(1):3-15. Texto completo (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2012.09135.x>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551110?tool=bestpractice.bmj.com>)
 20. Rajasekhar A, Gernsheimer T, Stasi R, et al. Clinical practice guide on thrombocytopenia in pregnancy. Washington, DC: American Society of Hematology; 2013.
 21. Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol*. 2007 Oct;44(4 suppl 5):S24-34. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18096469?tool=bestpractice.bmj.com>)
 22. 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 (<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/121/22/4457.long>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550040?tool=bestpractice.bmj.com>)
 23. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al. *Williams hematology*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2006:1749-83.
 24. 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 (<http://www.bloodjournal.org/content/49/2/197.long>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/831873?tool=bestpractice.bmj.com>)
 25. 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 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11835417?tool=bestpractice.bmj.com>)
 26. 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 (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1802897?>)

- [url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](#)
[Resumo](#) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29972751?tool=bestpractice.bmj.com>)
27. Hofmann WK, Kalina U, Koschmieder S, et al. Defective megakaryocytic development in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2000 Jun;38(1-2):13-9. [Resumo](#) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811444?tool=bestpractice.bmj.com>)
 28. 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](#) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278058>) [Resumo](#) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315270?tool=bestpractice.bmj.com>)
 29. Sirotich E, Guyatt G, Gabe C, et al. Definition of a critical bleed in patients with immune thrombocytopenia: communication from the ISTH SSC Subcommittee on platelet immunology. *J Thromb Haemost*. 2021 Aug;19(8):2082-8. [Texto completo](#) ([https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)01853-0/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)01853-0/fulltext)) [Resumo](#) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34327824?tool=bestpractice.bmj.com>)
 30. 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](#) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3728504?tool=bestpractice.bmj.com>)
 31. 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](#) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2422997?tool=bestpractice.bmj.com>)
 32. Zitek T, Weber L, Pinzon D, et al. Assessment and management of immune thrombocytopenia (ITP) in the emergency department: current perspectives. *Open Access Emerg Med*. 2022;14:25-34. [Texto completo](#) (<https://www.dovepress.com/assessment-and-management-of-immune-thrombocytopenia-itp-in-the-emerge-peer-reviewed-fulltext-article-OAEM>) [Resumo](#) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35125895?tool=bestpractice.bmj.com>)
 33. Liu XG, Hou Y, Hou M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. *J Hematol Oncol*. 2023 Jan 19;16(1):4. [Texto completo](#) (<https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-023-01401-z>) [Resumo](#) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36658588?tool=bestpractice.bmj.com>)
 34. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829-66. [Texto completo](#) (<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3829/429213/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for>) [Resumo](#) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31794604?tool=bestpractice.bmj.com>)
 35. 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](#) (<http://www.bloodjournal.org/content/97/9/2549.long>) [Resumo](#) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313240?tool=bestpractice.bmj.com>)

36. 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 \(http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/89/8/2689\)](http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/89/8/2689) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9108386?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9108386?tool=bestpractice.bmj.com)
37. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11875670?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11875670?tool=bestpractice.bmj.com)
38. 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 \(http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/106/5/1532\)](http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/106/5/1532) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878975?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878975?tool=bestpractice.bmj.com)
39. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7733121?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7733121?tool=bestpractice.bmj.com)
40. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242413?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242413?tool=bestpractice.bmj.com)
41. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231632?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231632?tool=bestpractice.bmj.com)
42. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739054?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739054?tool=bestpractice.bmj.com)
43. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018 Nov;183(3):479-90. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15573\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15573) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30191972?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30191972?tool=bestpractice.bmj.com)
44. Jain S, Gernsheimer T, Kolodny S, et al. Additional efficacy analysis of avatrombopag phase III data for the treatment of adults with immune thrombocytopenia. *Platelets*. 2023 Dec;34(1):2195016. [Texto completo \(https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09537104.2023.2195016\)](https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09537104.2023.2195016) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37013676?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37013676?tool=bestpractice.bmj.com)
45. 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 \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.12260\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.12260) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432528?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432528?tool=bestpractice.bmj.com)

46. Vishnu P, Aboulafia DM. Long-term safety and efficacy of romiplostim for treatment of immune thrombocytopenia. *J Blood Med*. 2016;7:99-106. [Texto completo \(https://www.dovepress.com/long-term-safety-and-efficacy-of-romiplostim-for-treatment-of-immune-t-peer-reviewed-fulltext-article-JBM\)](https://www.dovepress.com/long-term-safety-and-efficacy-of-romiplostim-for-treatment-of-immune-t-peer-reviewed-fulltext-article-JBM) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27307776?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27307776?tool=bestpractice.bmj.com)
47. 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 \(http://www.bloodjournal.org/content/130/23/2527.long?sso-checked=true\)](http://www.bloodjournal.org/content/130/23/2527.long?sso-checked=true) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29042367?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29042367?tool=bestpractice.bmj.com)
48. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, et al. Evaluation of bone marrow reticulon formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*. 2009 Oct 29;114(18):3748-56. [Texto completo \(http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/114/18/3748\)](http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/114/18/3748) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671919?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671919?tool=bestpractice.bmj.com)
49. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25578415?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25578415?tool=bestpractice.bmj.com)
50. Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T, et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol*. 2022 May;197(3):359-66. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18081\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18081) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35179784?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35179784?tool=bestpractice.bmj.com)
51. Pulanić D, Bátorová A, Bodó I, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus. *Ann Hematol*. 2023 Apr;102(4):715-27. [Texto completo \(https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-023-05114-8\)](https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-023-05114-8) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36826482?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36826482?tool=bestpractice.bmj.com)
52. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200219?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200219?tool=bestpractice.bmj.com)
53. 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 \(http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/112/4/999\)](http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/112/4/999) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463354?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463354?tool=bestpractice.bmj.com)
54. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26687612?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26687612?tool=bestpractice.bmj.com)
55. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2686134\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2686134) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264918?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264918?tool=bestpractice.bmj.com)

56. Bennett CL, Focosi D, Socal MP, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions. *Lancet Haematol.* 2021 Aug;8(8):e593-604. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34329579?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34329579?tool=bestpractice.bmj.com)
57. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014 Nov 20;124(22):3228-36. [Texto completo \(https://ashpublications.org/blood/article/124/22/3228/33376/Safety-and-efficacy-of-rituximab-in-adult-immune\)](https://ashpublications.org/blood/article/124/22/3228/33376/Safety-and-efficacy-of-rituximab-in-adult-immune) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25293768?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25293768?tool=bestpractice.bmj.com)
58. Nazi I, Kelton JG, Larché M, et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013 Sep 12;122(11):1946-53. [Texto completo \(https://ashpublications.org/blood/article/122/11/1946/31886/The-effect-of-rituximab-on-vaccine-responses-in\)](https://ashpublications.org/blood/article/122/11/1946/31886/The-effect-of-rituximab-on-vaccine-responses-in) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23851398?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23851398?tool=bestpractice.bmj.com)
59. 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 \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6055608\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6055608) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29696684?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29696684?tool=bestpractice.bmj.com)
60. Boccia R, Cooper N, Ghanima W, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2020 Sep;190(6):933-8. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16959\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16959) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33439486?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33439486?tool=bestpractice.bmj.com)
61. 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 \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.13622\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.13622) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26250874?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26250874?tool=bestpractice.bmj.com)
62. Colović M, Suvajdzic N, Colović N, et al. Mycophenolate mophetil therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura resistant to steroids, immunosuppressants, and/or splenectomy in adults. *Platelets.* 2011;22(2):153-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21142405?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21142405?tool=bestpractice.bmj.com)
63. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, et al. Mycophenolate mofetil for first-line treatment of immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021 Sep 2;385(10):885-95. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2100596\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2100596) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34469646?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34469646?tool=bestpractice.bmj.com)
64. Park YH, Yi HG, Lee MH, et al. Clinical efficacy and tolerability of vincristine in splenectomized patients with refractory or relapsed immune thrombocytopenia: a retrospective single-center study. *Int J Hematol.* 2016 Feb;103(2):180-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26588926?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26588926?tool=bestpractice.bmj.com)
65. 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 \(http://](http://)

- bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/104/9/2623) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217831?tool=bestpractice.bmj.com>)
66. 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 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08843.x/full>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21988145?tool=bestpractice.bmj.com>)
 67. Centers for Disease Control and Prevention. General best practice guidelines for immunization: altered immunocompetence. Aug 2023 [internet publication]. Texto completo (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>)
 68. Centers for Disease Control and Prevention. Adult immunization schedule by medical condition and other indication. Nov 2023 [internet publication]. Texto completo (<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html>)
 69. 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 (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2012.09146.x>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571181?tool=bestpractice.bmj.com>)
 70. Lee GM. Preventing infections in children and adults with asplenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):328-35. Texto completo (<https://ashpublications.org/hematology/article/2020/1/328/474295/Preventing-infections-in-children-and-adults-with>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33275684?tool=bestpractice.bmj.com>)
 71. Bennett CM, Neunert C, Grace RF, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. Pediatr Blood Cancer. 2018 Jan;65(1):e26736. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28792679?tool=bestpractice.bmj.com>)
 72. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. J Pediatr. 2003 Nov;143(5):605-8. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615730?tool=bestpractice.bmj.com>)
 73. Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):405-11. Texto completo (<https://ashpublications.org/hematology/article/2018/1/405/277598/Pediatric-ITP-is-it-different-from-adult-ITP>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30504339?tool=bestpractice.bmj.com>)
 74. 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 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364261/pdf/pone.0036698.pdf>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22666325?tool=bestpractice.bmj.com>)
 75. 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 (<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/119/25/5989.full.pdf>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22566601?tool=bestpractice.bmj.com>)

76. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688484?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688484?tool=bestpractice.bmj.com)
77. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231455?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231455?tool=bestpractice.bmj.com)
78. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27103127?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27103127?tool=bestpractice.bmj.com)
79. Ayad N, Grace RF, Al-Samkari H. Thrombopoietin receptor agonists and rituximab for treatment of pediatric immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Mar;69(3):e29447. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34962697?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34962697?tool=bestpractice.bmj.com)
80. Centers for Disease Control and Prevention. Child and adolescent immunization schedule by age. Nov 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html\)](https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html)
81. Bussel JB, Hou M, Cines DB. Management of primary immune thrombocytopenia in pregnancy. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):540-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37590449?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37590449?tool=bestpractice.bmj.com)
82. Wang J, Chen F, Zhu S, et al. Adverse effects of prenatal dexamethasone exposure on fetal development. *J Reprod Immunol*. 2022 Jun;151:103619. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35367871?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35367871?tool=bestpractice.bmj.com)
83. 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 \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2141.2003.04567.x\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2141.2003.04567.x) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14510957?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14510957?tool=bestpractice.bmj.com)
84. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013 Jan 3;121(1):38-47. [Texto completo \(http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/121/1/38.long\)](http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/121/1/38.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23149846?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23149846?tool=bestpractice.bmj.com)
85. 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 \(http://www.bloodjournal.org/content/117/5/1499.long?sso-checked=true\)](http://www.bloodjournal.org/content/117/5/1499.long?sso-checked=true) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098742?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098742?tool=bestpractice.bmj.com)

86. Bauer ME, Arendt K, Beilin Y, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Interdisciplinary consensus statement on neuraxial procedures in obstetric patients with thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 2021 Jun 1;132(6):1531-44. [Texto completo \(https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2021/06000/the_society_for_obstetric_anesthesia_and.6.aspx\)](https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2021/06000/the_society_for_obstetric_anesthesia_and.6.aspx) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33861047?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33861047?tool=bestpractice.bmj.com)
87. 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 \(http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/109/4/1401\)](http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/109/4/1401) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077333?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077333?tool=bestpractice.bmj.com)
88. Kuter DJ, Bussel JB, Ghanima W, et al. Rilzabrutinib versus placebo in adults and adolescents with persistent or chronic immune thrombocytopenia: LUNA 3 phase III study. *Ther Adv Hematol*. 2023;14:20406207231205431. [Texto completo \(https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20406207231205431\)](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20406207231205431) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37869360?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37869360?tool=bestpractice.bmj.com)
89. ClinicalTrials.gov. Study to evaluate rilzabrutinib in adults and adolescents with persistent or chronic immune thrombocytopenia (ITP) (LUNA 3). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04562766. May 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04562766\)](https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04562766)
90. Kuter DJ, Efraim M, Mayer J, et al. Rilzabrutinib, an oral BTK inhibitor, in immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14;386(15):1421-31. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2110297\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2110297) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35417637?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35417637?tool=bestpractice.bmj.com)
91. ClinicalTrials.gov. A study to assess the efficacy and safety of efgartigimod in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP). (ADVANCE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04188379. Mar 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://clinicaltrials.gov/study/NCT04188379\)](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04188379)
92. Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y, et al. Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE IV): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Nov 4;402(10413):1648-59. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37778358?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37778358?tool=bestpractice.bmj.com)
93. Broome CM, Röth A, Kuter DJ, et al. Safety and efficacy of classical complement pathway inhibition with sutimlimab in chronic immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2023 Mar 28;7(6):987-96. [Texto completo \(https://ashpublications.org/bloodadvances/article/7/6/987/486249/Safety-and-efficacy-of-classical-complement\)](https://ashpublications.org/bloodadvances/article/7/6/987/486249/Safety-and-efficacy-of-classical-complement) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35973190?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35973190?tool=bestpractice.bmj.com)
94. ClinicalTrials.gov. A phase 2a study evaluating BIVV020 in adults with persistent/chronic immune thrombocytopenia (ITP). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04669600. Feb 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://clinicaltrials.gov/study/NCT04669600\)](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04669600)

95. Michel M, Ruggeri M, Gonzalez-Lopez TJ, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. *Blood*. 2020 Dec 24;136(26):3056-61. [Texto completo \(https://ashpublications.org/blood/article/136/26/3056/463333/Use-of-thrombopoietin-receptor-agonists-for-immune\)](https://ashpublications.org/blood/article/136/26/3056/463333/Use-of-thrombopoietin-receptor-agonists-for-immune) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32814348?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32814348?tool=bestpractice.bmj.com)
96. Bussel JB, Cooper N, Lawrence T, et al. Romiplostim use in pregnant women with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2023 Jan;98(1):31-40. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26743\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26743) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36156812?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36156812?tool=bestpractice.bmj.com)
97. Agarwal N, Mangla A. Thrombopoietin receptor agonist for treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy: a narrative review. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:20406207211001139. [Texto completo \(https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20406207211001139\)](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20406207211001139) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33796239?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33796239?tool=bestpractice.bmj.com)
98. ClinicalTrials.gov. Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia in pediatric subjects with immune thrombocytopenia for ≥6 months. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04516967. Jan 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://clinicaltrials.gov/study/NCT04516967\)](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04516967)
99. Beardsley DS. ITP in the 21st Century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;402-407. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124090?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124090?tool=bestpractice.bmj.com)
100. 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 \(http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/415125\)](http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/415125) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10847256?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10847256?tool=bestpractice.bmj.com)
101. 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 \(http://www.bloodjournal.org/content/77/1/31.long\)](http://www.bloodjournal.org/content/77/1/31.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984800?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984800?tool=bestpractice.bmj.com)
102. 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 \(http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/121/3/537.long\)](http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/121/3/537.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169778?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169778?tool=bestpractice.bmj.com)
103. Alter HJ, Stramer SL, Dodd RY. Emerging infectious diseases that threaten the blood supply. *Semin Hematol*. 2007 Jan;44(1):32-41. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17198845?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17198845?tool=bestpractice.bmj.com)
104. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:237-42. [Texto completo \(https://ashpublications.org/hematology/article/2015/1/237/20660/Bleeding-complications-in-immune-thrombocytopenia\)](https://ashpublications.org/hematology/article/2015/1/237/20660/Bleeding-complications-in-immune-thrombocytopenia) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637728?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637728?tool=bestpractice.bmj.com)

105. Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015 Mar;13(3):457-64. [Texto completo \(https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)08662-7/fulltext\)](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)08662-7/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25495497?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25495497?tool=bestpractice.bmj.com)
106. Styrt B. Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. *Am J Med*. 1990;88:33N-42N. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2114797?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2114797?tool=bestpractice.bmj.com)
107. Schilling RF. Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann Intern Med*. 1995;122:187-188. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7810936?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7810936?tool=bestpractice.bmj.com)

Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

Fale conosco

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Hanny Al-Samkari, MD

Division of Hematology/Oncology

Peggy S. Blitz Endowed Chair in Hematology/Oncology, Massachusetts General Hospital, Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA

Declarações: HA has received research funding to their institution from Agios, Amgen, Novartis, Sobi and Vaderis; and received fees for consulting from Agios, Amgen, Forma, argenx, Novartis, Sobi, Moderna and Pharmacosmos.

// Agradecimentos:

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

Declarações: MS received honoraria from Novartis and is the author of a paper cited in this topic. 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 papers cited in this topic.

// Pares revisores:

Keith McCrae, MD

Professor

Director of Benign Hematology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

Declarações: 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

Declarações: SKR declares that he has no competing interests.