ROGÉRIO PASTORE BASSITT

**Resposta da púrpura trombocitopênica idiopática à esplenectomia
tardia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Medicina.

Área de concentração: Hematologia

Orientador: Dr. Elbio Antonio D' Amico

SÃO PAULO
2001

Aos meus pais e

ao Luizinho

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Elbio Antonio D' Amico, pelas críticas e sugestões.

A Wiliam Bassitt, pelo apoio, sugestões e críticas.

A Paula Ribeiro Villaça pelas contribuições.

A Débora Pastore Bassitt pelo apoio.

A Elvira Rodrigues Pereira Velloso, Vicente Odoni Filho e Dalton Alencar
Fisher Chamone pelas sugestões no exame de qualificação.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Definição de púrpura trombocitopênica idiopática.....	1
1.2	Quadro clínico.....	2
1.3	Diagnóstico.....	3
1.4	Fisiopatologia.....	5
1.5	História natural.....	6
1.6	Tratamento.....	6
2	OBJETIVOS.....	10
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
3.1	Morbidade e mortalidade de púrpura trombocitopênica idiopática.....	12
3.2	Indicações de esplenectomia.....	13
3.3	Preparo cirúrgico.....	15
3.4	Resposta à esplenectomia.....	16
3.5	Momento de indicar a esplenectomia.....	23
3.6	Influência de outros fatores na resposta à esplenectomia.....	25
3.7	Utilidade de exames pré-operatórios na detecção de baço acessório.....	26
3.8	Morbidade e mortalidade da esplenectomia.....	27

3.9	Embolização esplênica.....	29
3.10	Imunossupressores. Resposta e efeitos colaterais.....	29
3.10.1	Prednisona.....	29
3.10.2	Azatioprina.....	30
3.10.3	Vincristina.....	30
3.10.4	Danazol.....	31
3.10.5	Imunoglobulina IgG endovenosa.....	31
3.10.6	Imunoglobulina anti-Rh D.....	31
3.10.7	Dapsona.....	32
3.10.8	Vitamina C.....	32
3.10.9	Colchicina.....	32
3.10.10	Ciclofosfamida.....	33
3.10.11	Plasmaférese.....	33
3.10.12	Levamisol.....	33
3.11	Conclusão.....	34
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	35
5	RESULTADOS.....	42
6	DISCUSSÃO.....	58
6.1	Mortalidade e morbidade da PTI.....	59
6.2	Indicações de esplenectomia.....	59
6.3	Preparo pré-operatório.....	60
6.4	Respostas à esplenectomia na população.....	61
6.5	Avaliação da correlação dos parâmetros pré-operatórios com resposta à esplenectomia.....	63
6.6	Valor da marcação com ⁹⁹ Tc para diagnóstico de baço acessório.....	64
6.7	Recaídas na população e esplenectomia acessória.....	65
6.8	Mudança nas respostas às drogas após a esplenectomia.....	66
6.9	Morbidade e mortalidade da esplenectomia.....	66
6.10	Morbidade das terapias imunossupressoras.....	67

6.11	Resposta ao levamisol.....	68
7	CONCLUSÕES.....	69
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Relatos de resposta à esplenectomia.....	18
TABELA 2	Recaídas da púrpura trombocitopênia idiopática após resposta à esplenectomia.....	23
TABELA 3	Estudos que mostraram ausência de influência do período do diagnóstico até a esplenectomia na resposta à cirurgia.....	24
TABELA 4	Associação entre resposta à prednisona e à esplenectomia.....	26
TABELA 5	Complicações e mortalidade relacionadas à esplenectomia.....	28
TABELA 6	Características da população estudada.....	35
TABELA 7	Tempo de uso e dose necessários para caracterizar refratariedade às drogas baseado na literatura e adotados neste estudo.....	38
TABELA 8	Classificação da resposta de púrpura trombocitopênica idiopática à esplenectomia.....	40
TABELA 9	Caracterização dos pacientes no momento da indicação de esplenectomia.....	43
TABELA 10	Motivos para indicação de esplenectomia.....	44
TABELA 11	Preparo pré-operatório para esplenectomia.....	45
TABELA 12	Resposta, efeitos colaterais e dependência da corticoterapia para púrpura trombocitopênica idiopática.....	47
TABELA 13	Respostas e efeitos colaterais da azatioprina no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática.....	48
TABELA 14	Resposta da púrpura trombocitopênica idiopática à vitamina C.....	48
TABELA 15	Resposta da púrpura trombocitopênica idiopática ao danazol e seus efeitos colaterais.....	49

TABELA 16	Resposta da púrpura trombocitopênica idiopática à colchicina, imunoglobulina IgG endovenosa, vincristina e levamisol e seus respectivos efeitos colaterais.....	50
TABELA 17	Resposta da púrpura trombocitopênica idiopática à esplenectomia.....	52
TABELA 18	Evolução das resposta à esplenectomia nos diferentes períodos de avaliação.....	53
TABELA 19	Correlação entre resposta inicial à prednisona e resposta à esplenectomia.....	55
TABELA 20	Correlação entre corticodependência e resposta à esplenectomia.....	55
TABELA 21	Correlação entre resposta ao levamisol e resposta à esplenectomia.....	55
TABELA 22	Correlação entre resposta à vitamina C e resposta à esplenectomia.....	56
TABELA 23	Correlação entre resposta ao danazol e resposta à esplenectomia.....	56
TABELA 24	Correlação entre resposta à imunoglobulina IgG endovenosa e resposta à esplenectomia.....	56
TABELA 25	Resposta à esplenectomia na última visita de acordo com o período do diagnóstico da púrpura trombocitopênia idiopática até a cirurgia.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

ANTI-D	imunoglobulina anti-Rh D
DTC	dependência da terapia com corticóide
et al.	e outros
IGEV	imunoglobulina IgG endovenosa
PTA	púrpura trombocitopênica auto-imune
PTI	púrpura trombocitopênica idiopática
RC	resposta completa
RP	resposta parcial
SMD	síndrome mielodisplásica
SR	sem resposta
SRD	sem resposta definitiva
SRE	sistema retículo-endotelial

RESUMO

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é uma patologia adquirida que leva à redução da contagem de plaquetas, mediada por mecanismo imunológico. O tratamento inicial é a corticoterapia e, se caracterizada a falência ou dependência desta, a esplenectomia é a segunda opção. Autores recomendam que a esplenectomia seja realizada antes de se completarem 12 meses do diagnóstico, apesar de estudos sugerirem que a resposta após este período é semelhante. Neste estudo, pesquisaram-se a eficácia da esplenectomia tardia, as complicações da manutenção da terapia imunossupressora e as complicações hemorrágicas na população com esplenectomia tardia. Analisaram-se prontuários de 39 pacientes com idade de 4 a 64 anos (mediana de 27 anos) ao diagnóstico, submetidos à esplenectomia como procedimento terapêutico de PTI. Classificaram-se as respostas à esplenectomia, observadas na última visita, após 6 meses da cirurgia, em resposta completa (RC) (mais de 150.000 plaquetas/ μ l) parcial (RP) (de 50.000 a 150.000 plaquetas/ μ l) ou sem resposta (SR) (menos de 50.000 plaquetas/ μ l ou necessidade de medicação para controle da PTI). No período anterior à esplenectomia, a prednisona causou efeitos colaterais em 18% dos pacientes. Uma paciente que utilizou azatioprina desenvolveu carcinoma ductal de mama. Outros efeitos colaterais da azatioprina, danazol, colchicina, levamisol e

vincristina reverteram após a suspensão das drogas. Não houve mortalidade relacionada à PTI nem às esplenectomias, mas houve mais hemorragias graves (21%) no período pré-operatório. As esplenectomias foram realizadas após 1 a 174 meses (mediana 36 meses) do diagnóstico e a última visita ocorreu depois de 9 a 300 meses (mediana 25,5 meses) da cirurgia. As respostas finais à esplenectomia foram: 16 (44%) RC, 10 (28%) RP, 10 (28%) SR. A comparação entre as respostas dos pacientes que realizaram a esplenectomia antes e as dos que a realizaram após 36 meses não mostrou diferença significativa ($p=0,687$). A esplenectomia tardia tem eficácia, aferida pela soma das RC e RP, comparável à citada pela literatura. As medicações imunossupressoras produziram mais efeitos colaterais e ocorreram mais hemorragias graves do que as relatadas pela literatura.

SUMMARY

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an acquired immunologic disorder associated with reduction of platelet count. The primary treatment is prednisone in the majority of cases, and if it fails or if there is a dependence of it, the splenectomy is performed. The surgery is usually indicated within 12 months after diagnosis because of presumed better results. Nevertheless, clinical studies suggest that splenectomy is effective when performed after this 12 months. In this study the hemorrhagic complications of ITP, the side effects of immunosuppressive therapy during preoperative period and the efficacy and safety of the procedure were studied in a population with late splenectomy. Thirty nine patients were included with median age of 27 years (range 4 to 64 years) at the diagnosis of ITP. The response to splenectomy were classified as complete response (CR) (platelets counts above 150.000/ μ l), partial response (PR) (platelet counts of 50.000 to 150.000/ μ l), and no response (NR) (less than 50.000/ μ l or use of drugs to maintain platelet count). In the preoperative period, prednisone caused side effects in 18% of patients. One patient who received azathioprine had breast cancer. Other side effects of azathioprine, danazol, colchicin, levamisole and vincristine remitted after drugs withdrawal. The surgeries were performed after 1 to 174 months of diagnosis (median of 36 months). Of the 39 patients, 36 had assessment of response to splenectomy after 9 to 300 months: 16 patients had CR (44%), 10 PR (28%), and 10 NR (28%). The responses

of the patients with period of diagnosis to splenectomy of 36 months or more were not different from the patients with this period of less than 36 months ($p=0.687$). During the preoperative period, 21% of patients had severe hemorrhagic complications of ITP, but there were no death caused by ITP or splenectomy. Although, the favorable response (sum of CR and PR) of late splenectomy was similar, there were more side effects of immunosuppressive therapy and severe hemorrhagic complications than the reported in the literature.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição de púrpura trombocitopênica idiopática

As púrpuras trombocitopênicas auto-imunes (PTA) são doenças que levam à redução da contagem plaquetária por meio da ligação de anticorpos nas plaquetas, com conseqüente redução de sua vida média¹. Quando não se identifica qualquer etiologia, classifica-se a PTA como primária, ou púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)¹. A PTI caracteriza-se por trombocitopenia, manifestações hemorrágicas e ausência de outras alterações hematológicas e sinais ou sintomas sistêmicos. Eventualmente, pode haver associação com anemia por carência de ferro decorrente dos sangramentos. Na presença de fator etiológico (drogas ou infecções) ou de outra doença associada (neoplásica ou auto-imune), consideram-se as PTA secundárias.

A PTI também pode ser denominada púrpura trombocitopênica imunológica²⁻⁶, o que define melhor a fisiopatologia da doença. Entretanto, o uso desta designação causa confusão, por não especificar se o distúrbio imunológico é primário (idiopático) ou secundário. A denominação PTI (idiopática), apesar de imprecisa quanto à fisiopatologia, permanece em uso por caracterizar a ausência de fator etiológico claramente definido na maioria dos casos⁷⁻¹⁷. As PTA secundárias não serão abordadas nesta dissertação.

1.2 Quadro clínico

A incidência da PTI em adultos e crianças é relatada entre 10 e 125 em 100.000 pessoas, por ano^{18,19}. Pode ser classificada em dois tipos, de acordo com a duração dos sintomas e da trombocitopenia. É definida como aguda, se remitir antes de seis meses (sem necessidade de medicações e nem de esplenectomia ao final do período), ou como crônica, se não o fizer nesse período.

A apresentação clínica da PTI é restrita a sintomas hemorrágicos, cujo tempo de instalação pode indicar a classificação da doença. O início abrupto e recente dos sintomas sugere evolução para PTI aguda, e a instalação insidiosa, para PTI crônica¹⁷. Os sangramentos mais comuns são petéquias, equimoses, gengivorragia, bolhas hemorrágicas em mucosa oral e hipermenorragia. Sangramentos em outros sítios (trato gastrointestinal e sistema nervoso central) ocorrem raramente^{1,16,20-23}. A PTI ocorre em todas as faixas etárias, porém, as características clínicas diferem entre pacientes pediátricos e adultos. A idade limite para diferenciar pacientes pediátricos dos adultos varia de 7 a 15 anos – a mais aceita é 10 anos^{13,17,24}.

Na faixa etária pediátrica, não há predominância entre os sexos; geralmente, há um quadro viral, que precede em semanas o início dos sintomas, e em aproximadamente 80% dos casos a doença dura menos de seis meses^{13,25-30}. Entre os adultos, há maior incidência no sexo feminino, na proporção de 2:1 a 3:1, a instalação dos sintomas é mais insidiosa e cerca de 80% dos pacientes evoluem para PTI crônica^{1,15,17,26,27}.

1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da PTI baseia-se na redução da contagem plaquetária abaixo de 100.000 por μl , acompanhada ou não de sintomas hemorrágicos, e na exclusão de outras causas de plaquetopenias^{1,20,23,31,32,33}. A avaliação da plaquetopenia pode ser influenciada pelos métodos de contagem plaquetária. Apesar de as contagens, ao diagnóstico e no acompanhamento da PTI, serem realizadas por contadores automáticos^{16,34,35}, os métodos manuais são mais precisos, principalmente quando as contagens são menores que 30.000 por μl ^{36,37}.

O exame do esfregaço de sangue periférico das PTA revela macroplaquetas, diminuição da contagem de plaquetas, ausência de agregados plaquetários e de alterações em série leucocitária^{1,13,32,38}. Eventualmente, encontra-se alterações típicas de anemia ferropriva. A presença de sintomas diversos, como febre ou artralgias, sugere outra patologia, como PTA secundária ou plaquetopenias não-imunes. O uso de qualquer medicamento que possa causar plaquetopenia por mecanismo imunológico ou mielotóxico também exclui o diagnóstico de PTI^{7,39-41}. A etiologia imunológica secundária a medicamento pode ser definida pela reversão da trombocitopenia após a suspensão da droga. A caracterização das PTA secundárias a drogas pode ser difícil, porque não está determinada a duração do efeito e não há testes laboratoriais confirmatórios⁴². O diagnóstico de doenças neoplásicas, auto-imunes ou infecciosas, como vírus da imunodeficiência humana ou da hepatite C, mesmo em pacientes cuja apresentação clínica seja apenas trombocitopenia, exclui diagnóstico de PTI^{40,43,44}.

Doenças medulares, como leucemia aguda, síndrome mielodisplásica (SMD) ou aplasia de medula podem apresentar-se apenas com trombocitopenia, mas geralmente são acompanhadas de outros sintomas, sinais e alterações de sangue periférico. O exame de sangue periférico típico de PTI, aliado a manifestações clínicas exclusivamente hemorrágicas em pacientes adultos com menos de 60 anos, torna o mielograma desnecessário para diagnóstico da PTI^{1,17,45}. Entretanto, as SMD no adulto e as leucemias agudas na infância, em estágio inicial, podem ser indistinguíveis da PTI, o que justificaria a realização de mielograma em todas as faixas etárias, mesmo com achados clínicos e laboratoriais típicos de PTI¹⁷. O mielograma ou biópsia de medula da PTI mostra aumento do número de megacariócitos e pode revelar formas imaturas e mononucleadas, com diminuição de plaquetogênese^{1,13,20,27,32,40,46}. A exclusão de esplenomegalia e a ausência de coagulopatia e câncer também são condições para o diagnóstico de PTI^{17,44}.

Os testes imunológicos para detecção de anticorpos ligados à superfície plaquetária têm baixa especificidade, o que limita seu valor para o diagnóstico de PTI^{1,13,31}.

Em resumo, o diagnóstico de PTI baseia-se na exclusão de outras causas de trombocitopenia, por meio dos seguintes critérios:

- a. Achados clínicos e esfregaço de sangue periférico típicos de PTI.
- b. Exclusão do uso de drogas e de doenças virais, auto-imunes e neoplásicas.
- c. Ausência de esplenomegalia.
- d. Mielograma ou biópsia de medula, em algumas situações.

As desvantagens do diagnóstico clínico no adulto, apenas com o exame de esfregaço e sem a realização de exame medular, são o possível esquecimento pelo paciente de drogas utilizadas e a possibilidade de SMD inicial³¹. Além disso, a PTI pode ser a manifestação primeira de outra doença ainda não evidente, como neoplasias ou colagenoses, indicando a necessidade de reavaliação clínica e laboratorial periódicas após o diagnóstico inicial⁴⁷.

1.4 Fisiopatologia

Na maior parte dos doentes com PTI são detectáveis anticorpos específicos contra os complexos glicoprotéicos IIb/IIIa ou Ib/IX/V^{12,17,31,32,48}. O achado reforça a hipótese de um mecanismo imunológico como fisiopatologia da PTI^{13,32,42,49}. Além dos anticorpos específicos, pode haver ligação de anticorpos inespecíficos e de imunocomplexos^{32,50}. As plaquetas com anticorpos aderidos à superfície são fagocitadas precocemente pelos macrófagos do sistema retículo-endotelial (SRE), por meio dos receptores de Fc de imunoglobulina^{1,2,13,17,18,32,51}. Os anticorpos também podem fixar complemento na membrana plaquetária, o qual pode auxiliar a fagocitose pelos receptores macrofágicos específicos^{12,18}. Os principais sítios de fagocitose plaquetária na PTI são baço, fígado e medula óssea^{1,7,32,52}. Apesar de a fisiopatologia de consumo plaquetário periférico ser a principal, não está excluída a diminuição ou alteração da trombopoiese em uma parcela dos casos, talvez mediada pela ligação de anticorpos nos megacariócitos^{1,12,18,37,53,54}. Portanto, a PTI parece ser doença heterogênea, com graus variados de inibição da trombopoiese e aumento da destruição plaquetária^{21,55}.

1.5 História Natural

A história natural da PTI não é bem definida e baseia-se em relatos com amostras inadequadas^{26,56}. A taxa de remissão espontânea da PTI crônica é estimada em até 5%^{1,7}. A mortalidade causada por complicações relacionadas à PTI em populações não tratadas é indeterminada, e em pacientes tratados varia de 0 a 5%^{7,20,32,57-60}. Em populações de pacientes tratados e refratários a uma ou mais terapias, houve relato de mortalidade em até 7,5% (3/40 pacientes)⁶¹.

1.6 Tratamento

O manejo da PTI é objeto de discussão, por causa do desconhecimento da história natural e da escassez de trabalhos controlados e randomizados. Portanto, a maior parte das recomendações deriva de consenso de autores^{15,26}. A esplenectomia foi a primeira medida terapêutica descrita para PTI, de acordo com KAZNELSON⁶² *apud* HARRINGTON *et al.*⁴⁹ e IMBACH *et al.*¹⁷. A cirurgia não só retira um dos principais sítios de destruição plaquetária, como também reduz a produção de anticorpos contra as plaquetas^{12,55,63-65}. Esta redução pode explicar a resposta à esplenectomia em pacientes que apresentavam, antes da cirurgia, predominância de seqüestro plaquetário no fígado^{63,64}.

A corticoterapia para PTI, introduzida nos anos 50^{27,30}, transformou-se na terapia inicial da PTI na maior parte dos casos^{5,7,14,15,23,26,66}. A esplenectomia continua a ter papel importante, pois sua eficácia nos adultos, após meses de seguimento,

varia de 38 a 87%^{7,12,20,23,39,57,61,67}, em contraste com a da corticoterapia, a qual varia de 15,8% a 44% após seis a oito semanas^{20,23,27,55,68}.

A ausência de trabalhos randomizados sobre a resposta na PTI à esplenectomia não é impedimento para sua indicação, já que as respostas são em número muito maior que a estimativa de 5% da taxa de remissão espontânea da PTI crônica, previamente citada. A esplenectomia é procedimento cirúrgico não isento de riscos, mas relativamente seguro, com morbidade de até 8% e mortalidade perioperatória de 0 a 1,5% (em grupos com até 209 pacientes)^{5,15,20,27,32,33,47,57,59,60,69-74}. Por estes motivos, a esplenectomia é indicada quando há refratariedade à corticoterapia ou dependência dela, ou recidiva após a retirada da droga^{7,15,18,26,32,47,57,60,74-79}.

A esplenectomia precoce é necessária em alguns casos com sangramentos graves e sem resposta à corticoterapia, mas pode ser desnecessária em 20% a 30% dos casos, principalmente entre os que têm plaquetopenia grave e não apresentam sangramentos¹⁸. Apesar de a esplenectomia ser geralmente indicada em pacientes refratários a corticoterapia ou dela dependentes, a cirurgia pode ser adiada para além de seis meses do diagnóstico de PTI. Quando a indicação é adiada, pode ser necessário o uso de outras terapias para a manutenção da contagem plaquetária em níveis seguros (maiores que 30.000 por μ l). Em pacientes dependentes da corticoterapia, a prednisona pode ser mantida em doses de 10 mg por dia, ou menores, pesando-se o risco dos efeitos colaterais^{5,80}. Se houver refratariedade à prednisona, pode-se fazer uso de outras medicações para controle da PTI: azatioprina, vincristina, imunoglobulina IgG endovenosa (IGEV), imunoglobulina anti-Rh D (ANTI-D), danazol, dapsona, vitamina C, ciclofosfamida e plasmáfereze. Entretanto, estas terapias raramente são utilizadas antes da esplenectomia^{21,47,81}.

Recentemente, aumentou a busca por meios de adiar a esplenectomia^{66,80}, o que pode ter desvantagens:

- a. As terapias alternativas podem causar efeitos colaterais, gerando morbidade e mortalidade a longo prazo.
- b. O início do efeito das outras terapias pode levar semanas, aumentando o risco hemorrágico enquanto não é atingida contagem plaquetária segura.
- c. A esplenectomia antes dos 12 meses pode levar a melhores resultados porque outros sítios, além do baço, podem ter participação aumentada na fagocitose plaquetária durante a evolução da PTI^{26,55,76}.

Por outro lado, algumas vantagens justificariam o adiamento da esplenectomia:

- a. A possibilidade de recaída da PTI após 6 a 12 meses da esplenectomia torna o procedimento ineficaz em 14% a 51% dos pacientes. Este grupo, ainda que submetido ao risco da cirurgia, pode necessitar tanto de terapias imunossupressoras quanto se não tivesse sido operado.
- b. A esplenectomia é um procedimento cirúrgico que pode levar a mortalidade e morbidade. Se os imunossupressores forem mais eficazes e tiverem menos efeitos indesejáveis que a esplenectomia no controle da PTI crônica, haveria benefício em adiar a cirurgia.
- c. A resposta à esplenectomia parece não ser pior quando realizada após 12 meses do diagnóstico^{2,82}.

Conclui-se que não há estudos controlados sobre quando se deve indicar a esplenectomia. Neste trabalho, avaliou-se uma população submetida à esplenectomia mais tardiamente do que relatado na literatura e apreciaram-se as vantagens e desvantagens do adiamento.

2 OBJETIVOS

Para este estudo selecionou-se uma população de pacientes portadores de PTI que, na maioria, recebeu terapias imunossupressoras na tentativa de adiar a esplenectomia. Os objetivos foram:

- a. Verificar se o adiamento da esplenectomia modificou a resposta ao procedimento e a mortalidade e morbidade decorrentes da PTI e da terapia imunossupressora.
- b. Relatar as indicações para a esplenectomia na população estudada.
- c. Comparar as taxas de resposta à esplenectomia fornecidas pela literatura com a dos pacientes esplenectomizados 36 meses ou mais após o diagnóstico.
- d. Comparar as taxas de respostas dos pacientes submetidos à esplenectomia antes de 36 meses com as dos submetidos à cirurgia 36 meses ou mais após o diagnóstico.
- e. Verificar a possível correlação entre resposta à esplenectomia e parâmetros pré-operatórios, como resposta a medicações e idade.
- f. Verificar o valor da marcação pré-operatória com ^{99}Tc para detecção de baços acessórios.

- g. Relatar as respostas das terapias imunossupressoras utilizadas para controle da PTI antes da esplenectomia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Morbidade e mortalidade da púrpura trombocitopênia idiopática

A PTI é patologia cuja história natural, mortalidade e morbidade são mal definidas, porque as populações estudadas sofreram intervenções terapêuticas variadas. A mortalidade relacionada à PTI no adulto pode variar de 0,7% a 7,5%^{20,61,83}, mas, nos estudos com populações maiores (de 134 a 934 indivíduos), varia de 0,7% a 5%^{7,21,59,60}. A morbidade relacionada diretamente à PTI advém de complicações hemorrágicas.

Os sangramentos graves – hemorragia intracraniana ou em outros sítios e que demandam transfusões de concentrado de hemácias – não levam necessariamente à mortalidade e podem ser controlados^{84,85}. A presença de outras patologias, como neoplasias ou hipertensão arterial sistêmica, não se correlaciona com possibilidade de sangramentos graves¹⁶. Entretanto, pacientes mais idosos e os que já apresentaram hemorragia parecem mais propensos a ter complicações hemorrágicas graves^{16,33,56}. A contagem plaquetária tem utilidade para separar a população com maior risco de sangramento. Dos indivíduos que têm complicações hemorrágicas graves, a maioria apresenta contagens plaquetárias menores que 20.000 a 30.000 por μl , mas grande parte dos pacientes com contagens abaixo deste

nível não tem sangramentos graves^{16,32,35,55,86}. Portanto, a contagem plaquetária não os prediz.

Em conclusão, pacientes mais idosos, com sangramentos graves prévios ou com contagens plaquetárias mais baixas parecem mais propensos a ter complicações hemorrágicas. Entretanto, não há meios de prever em que indivíduos nem quando haverá hemorragias graves⁶⁸.

3.2 Indicações de esplenectomia

A indicação de esplenectomia e o tratamento da PTI são controversos, pela falta de estudos controlados e que forneçam evidência científica suficiente^{85,87}. Alguns fatores podem influenciar a indicação de esplenectomia. Pacientes mais idosos, com eventos hemorrágicos prévios ou com contagens plaquetárias menores que 30.000 por μl estão entre os mais propensos a sangramentos graves^{1,16,32,88}. Estes fatores não indicam, isoladamente, a cirurgia, mas devem fazer parte da avaliação individualizada sobre a decisão^{16,33,56}.

Em 1996 foi publicado um consenso com o objetivo de estabelecer recomendações para diagnóstico e terapia da PTI, na tentativa de padronizar seu manejo²⁶. Os resultados basearam-se na revisão de dados da literatura e, quando estes não forneciam evidência científica suficiente, nas opiniões de um grupo de especialistas. Pela natureza do estudo, algumas recomendações não podem ser interpretadas como padronização de condutas, e sim como sugestões²⁶.

A esplenectomia como procedimento terapêutico para PTI foi um dos pontos revistos. Todos os trabalhos sobre a resposta à esplenectomia são séries de

casos que não contam com grupo controle, fornecendo dados com pouca evidência científica. Entretanto, isso não diminui o valor da esplenectomia, porque em dois terços dos casos há melhora da contagem plaquetária a longo prazo. Apesar da eficácia, há dúvidas sobre em quais pacientes e em que momento deve-se indicar a cirurgia e quais os riscos e os benefícios de realizá-la ou não. Tais questões foram enviadas para especialistas, com os resultados expostos a seguir.

A indicação de esplenectomia foi consenso no grupo de especialistas se:

houver falha da corticoterapia inicial, o seguimento após o diagnóstico ultrapassar seis semanas, a contagem plaquetária for abaixo de 10.000 por μl e não houver sintomas hemorrágicos, ou

houver resposta transitória ou incompleta à corticoterapia, o seguimento após o diagnóstico ultrapassar três meses e a contagem plaquetária for abaixo de 30.000 por μl , com ou sem sangramento ativo.

A contra-indicação à esplenectomia foi consenso do painel em duas situações:

se a PTI durar mais de seis meses, a contagem plaquetária for maior que 50.000 por μl e não houver risco hemostático (sem atividades que impliquem em trauma), ou

como terapia inicial em pacientes sem sangramentos (púrpura menor ou sangramento mucoso).

Não houve consenso para definir a indicação em outras situações clínicas. O painel também recomendou a vacina pré-operatória pneumocócica polivalente, para meningococo quadrivalente e para hemófilo.

Outros estudos descrevem critérios gerais para indicar a esplenectomia:

Resistência a corticoterapia e IGEV, corticodependência levando a efeitos colaterais ou recidiva após corticoterapia inicial efetiva^{23,32,60,68,74,77}.

Trombocitopenia menor que 150.000 por μ l após seis a oito semanas do diagnóstico⁷⁸.

A esplenectomia é preferível após 12 meses do diagnóstico em crianças (alta possibilidade de remissão espontânea e de infecção sistêmica)¹⁸ e nos adultos com baixo risco hemorrágico⁸².

3.3 Preparo cirúrgico

Recomendam-se medidas pré-operatórias para evitar complicações hemorrágicas. A contagem plaquetária pré-operatória é o principal parâmetro utilizado para definir o preparo cirúrgico. Em geral, indivíduos com contagens plaquetárias acima de 30.000 por μ l não apresentam sangramento cirúrgico e não necessitam de preparo^{76,88}. Há relatos de esplenectomias realizadas com contagens abaixo de 30.000 por μ l, com raras ocorrências de sangramento^{75,89}.

Geralmente, indivíduos com contagens abaixo de 30.000 por μ l necessitam de preparo cirúrgico, com imunoglobulina endovenosa (IGEV) ou corticoterapia^{47,57,71,74,75,79,90}. A IGEV e o pulso de dexametasona oral são utilizados nos pacientes refratários à prednisona^{47,57,75}. Entre os corticodependentes, basta

aumentar ou manter a dose de prednisona. Se a contagem plaquetária for maior que 50.000 plaquetas por μl não é necessário preparo pré-operatório⁷⁵.

Apesar de haver relatos do uso de transfusões de plaquetas em um grupo de indivíduos com contagens plaquetárias médias de até 45.000 por μl no preparo pré-operatório⁴⁷, estas podem ser administradas somente nos pacientes refratários às medidas pré-operatórias descritas, e com menos de 5.000 a 25.000 plaquetas por μl ^{57,73,74}. O controle da contagem plaquetária é um parâmetro de resposta à transfusão, mas a ausência de elevação não implica em risco hemorrágico^{18,32}.

3.4 Resposta à esplenectomia

A eficácia da esplenectomia no tratamento da PTI não é bem determinada, porque os estudos que avaliam as respostas incluem pacientes de idades diversas, critérios de resposta e tempo de seguimento variados. Os critérios usados em cada estudo podem justificar as diferentes respostas e dificultam a comparação entre os estudos. Em geral, as respostas são consideradas completas quando a contagem plaquetária se mantiver acima de 150.000 por μl e parciais quando acima de 50.000 por μl , ambas sem a necessidade de outras medicações para controle da PTI (Tabela 1). A resposta completa à esplenectomia varia de 47% a 81%^{3,5,7,21,23,36,47,74,77,89,91-94} e a resposta favorável (soma das respostas parciais e completas) varia de 43% a 87,5%^{5,7,20,23,36,56-58,74,82,91,92,95}. A proporção de indivíduos adultos pode gerar a variabilidade, porque estes tendem a responder pior à esplenectomia^{33,47}. O tempo de seguimento diverso também contribui para a variação dos resultados, uma vez que as recaídas ocorrem após tempo variável, chegando a anos, e a possibilidade de

ocorrência é maior quanto maior o seguimento da população estudada (Tabela

2)^{5,20,21,27,33,36,40,77}.

TABELA 1 - RELATOS DE RESPOSTA DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA À ESPLENECTOMIA

AUTOR	N	IDADE (anos)	PERÍODO DE SEGUIMENTO (meses)	RESPOSTA COMPLETA	RESPOSTA PARCIAL	RESPOSTA FAVORÁVEL (COMPLETA E PARCIAL)
Law et al. ⁷⁴	30	2 a 80	>12			
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	50.000 a 150.000	
Respostas/total (%)				17/30 (56%)	2/30 (7%)	19/30 (63%)
Pizzuto et al. ¹⁰	399	16 a 87	>6			-
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	50.000 a 150.000	
Respostas/total (%)				259/399 (65%)	-	259/399 (65%)
Szold et al. ⁵⁶	60 (1)	9 a 83 (média de 34)	1 a 36 (média de 16)			
Contagem plaquetária (por µl)				>100.000	50.000 a 100.000	
Respostas/total (%)				49/58 (84%)	2/58 (3,5%)	51/58 (87,5%)
Thompson et al. ⁸⁰	35	14 a 80	>60 (20 pacientes)			
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	50.000-150.000	
Respostas/total (%)				27/35 (77%)	-	27/35 (77%)
Doan et al. ⁹⁶	228	0 a 80	1 a 180			
Contagem plaquetária (por µl)				Plaquetas normais	-	
Respostas/total (%)				193/228 (85%)	-	193/228 (85%)

AUTOR	N	IDADE (anos)	PERÍODO DE SEGUIMENTO (meses)	RESPOSTA COMPLETA	RESPOSTA PARCIAL	RESPOSTA FAVORÁVEL (COMPLETA E PARCIAL)
Juliá et al. ⁹⁸	138	média de 35	60			
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	-	
Respostas/total (%)				91/138 (66%)	-	91/138 (66%)
Fabris et al. ⁹⁹	16 (1)	média de 37	média de 69			
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	50-150.000	
Respostas/total (%)				7/15 (47%)	5/15 (33%)	12/15 (80%)
Akwari et al. ¹¹⁰	100	8 a 84 (média de 41)	<120			
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	-	
Respostas/total (%)				81/100 (81%)	-	81/100 (81%)
Rudowski ¹¹³	177	4 a 75	<84			
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	-	
Respostas/total (%)				123/177 (69%)	-	123/177 (69%)
Jiji et al. ²¹⁸	51	0 a 60	<240			
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	50.000 a 150.000	
Respostas/total (%)				36/51 (70%)	-	36/51 (70%)

AUTOR	N	IDADE (anos)	PERÍODO DE SEGUIMENTO (meses)	RESPOSTA COMPLETA	RESPOSTA PARCIAL	RESPOSTA FAVORÁVEL (COMPLETA E PARCIAL)
Shino et al. ⁹³	26	16 a 75 (média de 36,5)	>24 (11 pacientes)			
Contagem plaquetária (por µl)				>100.000		
Respostas/total (%)				18/26 (69,5%)		18/26 (69,5%)
Stasi et al. ⁶²	63	14 a 78 (mediana de 44)	48 a 151 (mediana de 51)			
Contagem plaquetária (por µl)				>120.000	50.000 a 120.000	
Respostas/total (%)				23/63 (37%)	4/63 (6%)	27/63 (43%)
Mazzuconi et al. ⁷⁶	94 (1)	15 a 57 (mediana de 31)	12 a 192 (mediana de 19)			
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	50-150.000	
Respostas/total (%)				58/81 (72%)	10/81 (12%)	68/81 (84%)
Ben-Yehuda et al. ⁵⁹	173	Crianças e adultos	>12			
Contagem plaquetária (por µl)				>100.000	-	
Respostas/total (%)				123/173 (71%)	-	123/173 (71%)
Difino et al. ⁷⁸	37 (1)	16 a 80	mediana de 37			
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	50.000 a 150.000	
Respostas/total (%)				-	-	18/31 (58%)

AUTOR	N	IDADE (anos)	PERÍODO DE SEGUIMENTO (meses)	RESPOSTA COMPLETA	RESPOSTA PARCIAL	RESPOSTA FAVORÁVEL (COMPLETA E PARCIAL)
Mestanza-Peralta ¹⁸⁹	115	10 a 75	0,08 a 32 (mediana de 4,6)			
Contagem plaquetária (por µl)				>120.000	50-120.000	
Respostas/total (%)				76/115 (66,2%)	24/115 (20,8%)	100/115 (87%)
Haffaf et al ²⁸¹	34	21 a 73 (mediana de 47)	12 a 120 (média de 42)			
Contagem plaquetária (por µl)				>100.000	-	
Respostas/total (%)				26/34 (76%)	-	26/34 (76%)
Mintz et al ²⁸²	66	3 a 84 (média de 27,2)	1 a 168 (média de 4,8)			
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	50-150.000	
Respostas/total (%)				51/66 (77%)	5/66 (7,5%)	56/66 (84,5%)
Vecchio et al. ²⁷⁹	26	17 a 81 (mediana de 27)	1 a 18			
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	-	
Respostas/total (%)				21/26 (81%)	-	21/26 (81%)

AUTOR	N	IDADE (anos)	PERÍODO DE SEGUIMENTO (meses)	RESPOSTA COMPLETA	RESPOSTA PARCIAL	RESPOSTA FAVORÁVEL (COMPLETA E PARCIAL)
Radaelli et al ²⁸⁰	65	10 a 68 (mediana de 35)	28 a 482 (média de 129)			
Contagem plaquetária (por µl)				>100.000	50.000 a 100.000	
Respostas/total (%)				44/65 (68%)	7/65 (10,5%)	51/65 (78,5%)
Fass et al ²²¹	39	14 a 88	3 a 85			
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	-	
Respostas/total (%)				28/39 (72%)	-	28/39 (72%)
Harold et al ²³⁵	27 (1)	17 a 81 (média de 48)	0 a 60 (mediana de 16)			
Contagem plaquetária (por µl)				>100.000	>100.000 com medicações	
Respostas/total (%)				19/26 (73%)	3/26 (12%)	22/26 (85%)
Herrera et al. ⁸⁹	22 (1)	14 a 59 (mediana de 39)	6 a 31 (mediana de 14,5)			
Contagem plaquetária (por µl)				>150.000	50.000 a 150.000 com medicações	
Respostas/total (%)				13/21 (62%)	6/21 (28,5%)	19/21 (90%)

(1) número de indivíduos estudados quanto à resposta menor do que os incluídos inicialmente

TABELA 2 - RECAÍDAS DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA APÓS RESPOSTA À ESPLENECTOMIA

AUTOR	RECAÍDAS ENTRE OS RESPONDEDORES (%)	PERÍODO APÓS CIRURGIA (meses)	CRITÉRIO DE RECAÍDA (contagem plaquetária por μ l)
TANOUE et al. ⁴⁰	19,5%	60	>100.000 para <50.000
SZOLD et al. ⁵⁷	14% (7/49)	1 a 36 (média de 16)	<50.000
MAZZUCCONI et al. ⁵	19% (16/84)	12 a 192 (mediana de 19)	<50.000
DIFINO et al. ²⁰	33% (9/27)	mediana de 37	<50.000
THOMPSON et al. ⁹¹	7% (2/29)	>60 (20 indivíduos)	<50.000
DOAN et al. ²⁷	9,5% (15/157)	1 a 180	<150.000
FENEAX et al. ³³	6% (9/141)	>12	<100.000
JULIÁ et al. ²¹	20% (23/144)	60	<150.000
RUDOWISK et al. ⁷⁷	22% (32/145)	<84	<150.000
JIJI et al. ³⁶	23% (10/44)	<240	<150.000
JACOBS et al. ⁶⁰	9,5% (4/41)	<240	<150.000
LEUNG et al. ²³	30% (7/23)	200	<100.000

3.5 Momento de indicar a esplenectomia

O momento para indicar a cirurgia não está definido^{15,26}. WINDE *et al.*⁷⁶ e KARPATKIN *et al.*⁵⁵ recomendam que a esplenectomia seja realizada o mais próximo possível do diagnóstico, com base na hipótese de MUELLER-ECKARD⁹⁶, *apud* WINDE *et al.*⁷⁶ – durante a evolução da PTI haveria migração da atividade fagocitária do sistema retículo-endotelial (SRE) do baço para o fígado e a medula óssea. Entretanto, o sítio de destruição plaquetária parece permanecer o mesmo durante o curso da PTI⁵².

TABELA 3 - ESTUDOS QUE MOSTRARAM AUSÊNCIA DE INFLUÊNCIA DO PERÍODO DO DIAGNÓSTICO ATÉ A ESPLENECTOMIA NA RESPOSTA À CIRURGIA.

AUTORES	N	IDADE (anos)	PERÍODO DO DIAGNÓSTICO ATÉ ESPLENECTOMIA (meses)		SEGUIMENTO APÓS A ESPLENECTOMIA (meses)	CRITÉRIOS DE RESPOSTA: CONTAGEM PLAQUETÁRIA (por µl)	
			Da população	Testado quanto à influência na resposta à esplenectomia		Completa	Parcial
Shino et al. ⁵³	26	16 a 75 (média de 36,5)	Mediana de 12	>12 versus <12	>24 em 11 pacientes	>100.000	
Radaelli et al. ⁸²	65	10-68 (mediana de 35)	1 a 369 (mediana de 15)	>12 versus <12	28 a 482 (média de 129)	>100.000	50.000 a 100.000
Mazzuconi et al. ⁵	94	15 a 57 (mediana de 31)	1 a 42 (mediana de 13,5)	>12 versus <12	12 a 192 (mediana 19)	>150.000	50.000 a 150.000
Stasi et al. ⁵⁶	63	14-78 (mediana de 44)	8 a 51	-	48 a 151 (mediana 51)	>120.000	50.000 a 120.000
Ben-Yehuda et al. ¹⁵	173	Crianças e adultos	1 a 60	-	>12	>100.000	-
Difino et al. ²⁰	37	16 a 80	Mediana de 1,2 a 23	-	Mediana de 37	>150.000	50.000 a 150.000
Leung et al. ²³	36	14 a 96 (média 42)	-	-	200	>100.000	-

Há estudos que avaliam a influência do período de seguimento do diagnóstico até a esplenectomia na resposta à cirurgia. Incluem populações heterogêneas, caracterizadas por amostras com número de indivíduos, idades ao diagnóstico, períodos do diagnóstico até a cirurgia e critérios de resposta diversos (Tabela 3). SHINO *et al.*⁵³, RADAELLI *et al.*⁸² e MAZZUCONI *et al.*⁵ não observaram qualquer diferença entre as respostas às esplenectomias realizadas antes e após 12 meses do diagnóstico. Nos estudos de STASI *et al.*⁵⁶, BEN-YEHUDA *et al.*¹⁵, DIFINO *et al.*²⁰ e LEUNG *et al.*²³, os períodos do diagnóstico até a esplenectomia, que variam de 1 a 369 meses (medianas de 1,2 a 23 meses), também não revelam influência nas respostas à esplenectomia, apesar de não haver descrição da metodologia utilizada.

3.6 Influência de outros fatores na resposta à esplenectomia

Com o objetivo de ajudar na decisão sobre a indicação cirúrgica, foram estudados outros fatores que pudessem correlacionar-se com a resposta à esplenectomia.

O papel da resposta à prednisona como preditor da resposta à esplenectomia é conflitante, conforme ilustra a Tabela 4. Outros fatores, como o sítio de destruição plaquetária, aferido por plaquetas marcadas com ^{111}In ou ^{51}Cr ^{21,33,52,59,77}, a resposta à IGEV^{24,53,82,95,97}, a idade no momento da esplenectomia^{5,23,32,33,47,56,58,82,92,97} e as contagens plaquetárias ao diagnóstico menores que 30.000 por μl ^{23,93} também mostraram resultados conflitantes quanto à correlação com a resposta à

esplenectomia. Os pacientes que mantêm resposta à ANTI-D parecem ter melhor resposta à esplenectomia²⁴.

TABELA 4 - ASSOCIAÇÃO ENTRE RESPOSTA À PREDNISONA E À ESPLENECTOMIA

ASSOCIAÇÃO	AUTOR	N	TESTE ESTATÍSTICO	P
Ausente				
	SHIINO et al. ⁵³	26	Realizado	>0,3
	STASI et al. ⁵⁶	63	Realizado	-
	VECCHIO et al. ⁹³	26	Realizado	>0,05
	HAROLD et al. ⁷²	26	Realizado	263
	THOMPSON et al. ⁹¹	35	Não realizado	-
Presente				
	MINTZ et al. ⁷⁴	71	Realizado	<0,001
	LEUNG et al. ²³	36	Realizado	<0,05
	RADAELLI et al. ⁸²	65	Realizado	-
	BRENNAN et al. ⁹⁸	29	Não realizado	-
	HAFFAF et al. ⁷⁹	34	Não realizado	-

Entre os parâmetros pós-operatórios, a contagem plaquetária acima de 500.000 por μl mostrou correlação com a resposta à esplenectomia a longo prazo^{32,33}, não confirmada em outros estudos^{32,45}.

3.7 Utilidade de exames pré-operatórios na detecção de baço acessório

A presença de baço acessório não detectado pode ser causa da refratariedade da PTI à cirurgia^{20,57,76,99}. A detecção pré-operatória de baço acessório

seria útil para diminuí-la. Entretanto, os exames de imagem extracorpóreos realizados antes da cirurgia não mostraram valor para essa finalidade^{32,75,89,100}. O uso de detectores de radiação portáteis pode auxiliar a localizar baços acessórios no intra-operatório¹⁰¹.

A porcentagem de pacientes com baços acessórios retirados durante a esplenectomia varia de 4,2% a 28%^{40,47,57,72,74,76,79,93,100}. Os pacientes mais jovens parecem mais propensos a ter baço acessório⁷⁴. Exames de hemácias lesadas marcadas com ⁹⁹Tc ou de plaquetas marcadas com ⁵¹Cr ou ¹¹¹In têm maior utilidade na detecção de baço acessório após falha da esplenectomia ou recaída posterior a ela^{47,77}. Quando houver detecção do baço acessório, a retirada pode ser indicada, com resposta favorável em 16% a 100% dos casos^{47,77,99,100,102,103}.

3.8 Morbidade e mortalidade da esplenectomia

A esplenectomia, embora não seja isenta de complicações, é relativamente segura: a morbidade pode chegar a 8% e a mortalidade perioperatória e a longo prazo vai de 0% a 4,5% (Tabela 5). Nos estudos com maiores populações, a mortalidade relacionada à esplenectomia é de até 1,5%^{5,15,20,27,32,33,47,57,59-74}. A mortalidade de 4,5% no estudo de HERRERA *et al.*⁸⁹ pode estar superestimada em função do pequeno número de indivíduos estudados. Morbidade relacionada à esplenectomia é relatada em até 10% dos casos e inclui hematomas controlados clinicamente, abscesso subfrênico, tromboembolismo venoso, pneumonia e outros (Tabela 5)^{5,20,27,33,47,48,57,59-74,89,92}.

TABELA 5 - COMPLICAÇÕES E MORTALIDADE RELACIONADAS À ESPLENECTOMIA

AUTOR	N	MORBIDADE			MORTALIDADE
		Infecção	Hemorragia	Outra	
SOZLD et al. ⁵⁷	58	2	2	1 (TEV)(3)	0
BEN-YEHUDA et al. ¹⁵	173	-	-	-	1
PICOZZI et al. ⁴⁸	38	1	-	2 (hérnia)	0
MAZZUCONI et al. ⁵	94	2 (2)	-	-	2 (infecções)
DIFINO et al. ²⁰	37	2	-	-	0
DOAN et al. ²⁷	167	2	-	-	2
FABRIS et al. ⁹²	16	1	1	-	0
FENEAX et al. ³³	186	2	-	2 (TVP)(3)	0
SCHILLING et al. ¹⁰⁴ (1)	5461	4 (2)	-	-	4 (infecções)
AKWARI et al. ⁴⁷	100	4	3	2 (TEV)(3)	2 (infecção e TEV)
NAJEAN et al. ⁵⁹	268	4	1	3 (TEV)(3) 1 (íleo paralítico)	4 (infecções e hemorragia)
JACOBS et al. ⁶⁰	102	5	5	-	0
PARK et al. ⁷⁰	129	2	4	3 (TEV) (3)	0
DELAITRE et al. ⁷¹	209	-	-	-	0
HAROLD et al. ⁷²	27	0	0	1 (5)	0
LOZANO-SALAZAR et al. ⁷³	247	9	5	1 (TEV)(3)	3 (hemorragia e infecção)
HERRERA et al. ³⁹	22	2	1	1 (TEV)(3)	1 (hemor-ragia)
BRENNAN et al. ⁹⁸	29	-	-	-	0
MINTZ et al. ⁷⁴	71	5	1	4 (TEV)(3)	1

(1) Estudo que avaliou consequências da esplenectomia indicada por PTI e outras doenças.

(2) Pacientes sem vacina préoperatória para pneumococo, hemófilo e meningococo e nem profilaxia com penicilina.

(3) Trombo-embolismo venoso (TEV).

(4) Íleo paralítico

(5) Pancreatite

3.9 Embolização esplênica

Como alternativa à esplenectomia cirúrgica pode ser realizada a embolização esplênica. A embolização completa pode levar a respostas (acima de 100.000 plaquetas por μl) em 77% dos casos, mantidas por até 38 meses¹⁰⁵. A embolização esplênica parcial parece ter piores resultados: 33% dos indivíduos mantêm contagens plaquetárias acima de 100.000 plaquetas por μl e 38% entre 50.000 e 100.000 por μl ¹⁰⁶.

3.10 Imunossuppressores. Resposta e efeitos colaterais

3.10.1 Prednisona

A prednisona é, geralmente, a medicação de escolha para o início do tratamento da PTI^{7,26}. A droga interfere diretamente na fisiopatologia imunológica, possivelmente pela redução da atividade do SRE^{18,32}. O efeito da corticoterapia parece não ser apenas a elevação da contagem plaquetária, mas também há reversão de alterações ultra-estruturais decorrentes da plaquetopenia em modelos animais e *in vitro*^{30,36,107}. A prednisona, na dose de 1 a 2 mg/kg, leva à melhora da contagem plaquetária em até quatro semanas, na maioria dos casos, mas pode demorar meses^{1,60,88}. A resposta favorável (soma das respostas parciais e completas), em até um mês de uso, em populações que incluem todas as faixas etárias, varia de 18% a 72,8%^{7,20,27,36,84}. As mesmas respostas tendem a diminuir após um mês, variando de 15,8% a 50%^{20,27,32,55,68,91}. Explica-se a redução das respostas favoráveis pela maior

ocorrência de refratariedade do que de resposta à prednisona após um mês do uso da droga. Os efeitos colaterais relatados da prednisona foram: psicose, diabetes, hipertensão arterial sistêmica e necrose de cabeça de fêmur em poucos, totalizando menos de 10% dos casos⁴⁸. Apesar dos efeitos colaterais potenciais, a corticoterapia pode ser mantida, pesando-se riscos e benefícios para o controle da PTI⁸⁰.

3.10.2 Azatioprina

A azatioprina é um imunossupressor cujo uso foi relatado em pacientes refratários a prednisona e esplenectomia e que produz resposta favorável (elevação da contagem acima de 50.000) por μ l em 45% a 87,5% dos casos^{7,33,108,109}. As respostas foram atingidas até 16 semanas após o início da azatioprina, na dose de 150 mg/dia^{7,39}, e dependem, em boa parte, da manutenção da droga. Podem ocorrer efeitos colaterais como hepatotoxicidade, neutropenia e aumento do risco de neoplasia^{4,7,39,108,109}.

3.10.3 Vincristina

A vincristina é uma droga que induz respostas favoráveis em 11% a 70% dos casos após dois a cinco ciclos semanais, em doses de 1,0 a 2,0 mg^{7,83,110}. Entretanto, tais remissões não são prolongadas na maioria dos pacientes com PTI crônica^{7,9,83,110-114}. A infusão lenta da vincristina parece ser mais benéfica que a infusão em bolo, porque as plaquetas podem carregar a droga até os macrófagos e interferir mais intensamente no SRE^{9,83}. Os efeitos colaterais da vincristina são neuropatia, alopecia e neutropenia^{9,83,113}.

3.10.4 Danazol

O danazol é um hormônio androgênico modificado que induz remissão da PTI em 7% a 61% dos casos de PTI e que pode produzir efeitos colaterais (alopecia, hepatite, colestase e trombocitopenia)^{4,10,26,111,115-121}. As respostas são dependentes da manutenção da droga, na maioria dos casos, e os efeitos colaterais reverterem após a suspensão. A elevação da contagem plaquetária com o uso de danazol, 400 a 800 mg/dia, ocorre após dois a três meses, mas pode demorar até seis meses^{116,118,120,122-124}.

3.10.5 Imunoglobulina IgG endovenosa

A IGEV é medicação cuja indicação limita-se a situações específicas, por causa do alto custo e da curta duração do efeito¹¹¹. A dose é de 2,0 g/kg, divididos em dois ou cinco dias; o início do efeito ocorre após 2 a 120 dias e o pico de resposta, após 3 a 11 dias^{34,41,88,95,125-127}. As respostas favoráveis variam de 70% a 87,5%^{34,41,111,126,127} e, raramente, se mantêm por mais de 30 dias, embora isso possa ocorrer, principalmente em casos de PTI aguda. Os efeitos colaterais associados à IGEV são insuficiência renal, cefaléia, vômitos, meningite asséptica e tromboflebite^{41,112,125,126,128}.

3.10.6 Imunoglobulina anti-Rh D

A ANTI-D é uma alternativa ao uso de IGEV, de custo menor, e que pode ser empregada em pacientes com Rh-D positivos¹²⁹. O uso de ANTI-D é uma alternativa

para o adiamento da esplenectomia⁶⁶, com até 72% de respostas favoráveis, dependentes da manutenção da droga⁶.

3.10.7 Dapsona

A dapsona, na dose de 100 a 150 mg por dia, produz respostas favoráveis em até 40% dos casos e o efeito se inicia em até 120 dias^{43,68,130,131}. A suspensão pode ser necessária por causa dos efeitos colaterais: anemia, meta-hemoglobinemia e hepatotoxicidade^{43,68,130-132}.

3.10.8 Vitamina C

A vitamina C mostrou resultados promissores inicialmente^{133,134}, mas sua eficácia no controle da PTI não foi confirmada por estudos posteriores^{111,135-142}. A elevação da contagem plaquetária induzida pela vitamina C, na dose 2,0 g por dia, pode levar de três semanas a dez meses^{134-136,139,140,142}. Não foram relatados efeitos colaterais.

3.10.9 Colchicina

A colchicina, administrada na dose de 1,5 a 2,0 mg/dia, durante um a dois meses, levou a resposta favorável em 61% dos casos¹¹¹. A diarreia, principal efeito colateral, pode limitar o uso da droga.

3.10.10 Ciclofosfamida

A ciclofosfamida foi utilizada para induzir a remissão da PTI com resultados favoráveis em até 50% dos casos, às custas de eventuais efeitos indesejáveis como neutropenia, cistite hemorrágica e sépsis^{7,44,46,111,143,144}.

3.10.11 Plasmaférese

A plasmaférese é um procedimento que tem a vantagem de levar à resposta em até 80% dos casos, mas geralmente é indicada em pacientes com sangramentos graves e não controlados com outras medidas terapêuticas, em função da frequência da recaída após a suspensão da terapia^{8,32,111}.

3.10.12 Levamisol

O levamisol é uma droga com efeito anti-helmíntico, que foi utilizada como imunomodulador. Este efeito pode resultar em redução da atividade de doenças auto-imunes ou ativação da defesa contra câncer de cólon¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Estudos demonstraram aumento de interleucina 1 e diminuição de fator de necrose tumoral e interleucina 6, com maior efeito na imunidade celular (macrófagos e linfócitos T), e aumento secundário da imunidade humoral^{146,148,149}. Modelos animais mostraram efeito protetor do levamisol à lesão hepática¹⁵⁰ e estudos clínicos, efeito benéfico do levamisol no tratamento de câncer de cólon (estimulação do sistema imunológico) e no controle de artrite reumatóide e síndrome nefrótica (redução da atividade imunológica)^{146,149,151,152}. O início da resposta para artrite reumatóide foi observado

após dois meses de uso¹⁴⁶. Os efeitos colaterais do levamisol, quando utilizado para doenças auto-imunes, são: agranulocitose (em até 3% dos casos) e indução de doença auto-imune disseminada, púrpura de ouvido externo e alterações neurossensoriais^{146,152-154}. Não há relatos do uso de levamisol para controle da PTI.

3.11 Conclusão

A PTI é uma doença cuja história natural é pouco conhecida e a possibilidade de sangramentos demanda intervenção terapêutica precoce. As terapias iniciais com prednisona e a esplenectomia, embora baseiem-se em estudos com baixa evidência científica, propiciam aparente benefício a longo prazo. Não há fatores preditivos isolados que possam ser utilizados para decidir a indicação da esplenectomia. Geralmente, a indicação da esplenectomia fundamenta-se na refratariedade à corticoterapia ou em posterior recaída. Os casos refratários a estas terapias recebem outros tratamentos imunossupressores, com eficácia limitada.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Os indivíduos incluídos neste estudo estiveram em seguimento no ambulatório de Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) de 1981 a 2000. Todos eram portadores de PTI e foram submetidos à esplenectomia como procedimento terapêutico. Os dados foram coletados dos prontuários do HCFMUSP, retrospectivamente. A população compunha-se de 39 indivíduos com mediana de idade, no início da PTI, de 27 anos (intervalo de 4 a 64 anos), sendo 29 do sexo feminino. A PTI foi diagnosticada em três indivíduos com menos de dez anos de idade. As características da população estão resumidas na Tabela 6.

TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

VARIÁVEL	NÚMERO
Sexo	
Masculino	10
Feminino	19
Idade ao diagnóstico (anos)	4 a 64 anos (mediana 27)

O diagnóstico de PTI foi estabelecido de acordo com os seguintes critérios:

- a. Plaquetopenia menor que 100.000 por μl , não acompanhada de outras alterações de sangue periférico.
- b. Exclusão de hepatite C, hepatite B, HIV, outras infecções e doenças auto-imunes.
- c. Ausência de esplenomegalia por palpação ou ultrasonografia e não-uso de medicações que podem levar a plaquetopenia.
- d. Mielograma mostrando série megacariocitária com celularidade aumentada ou normal, sem alterações de série vermelha, série mielóide e linfomonoplasmocitária.

A contagem plaquetária foi realizada por contadores automáticos. Apesar de todos os pacientes terem realizado testes para a conclusão diagnóstica, nem todos foram feitos no surgimento da doença, mas durante o seguimento, quando se tornaram disponíveis ou o paciente iniciou o seguimento no serviço. Os pacientes com testes para anticorpos antifosfolípidos positivos (anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina IgG e IgM) foram excluídos.

As drogas utilizadas antes e após a esplenectomia e o manejo e as complicações perioperatórias foram pesquisados quando havia registros. Na avaliação da resposta a medicações utilizadas na tentativa de controlar a PTI durante o período pré-operatório, foram definidas cinco faixas de contagem plaquetária: menor que 20.000, de 20.000 a 49.000, de 50.000 a 99.000, de 100.000 a 150.000 e mais de 150.000 plaquetas por μl . Qualquer elevação da contagem plaquetária após um mês do início das drogas, suficiente para mudança de faixa, foi considerada

como resposta, independentemente da duração da mudança, da dose utilizada e de haver outras medicações associadas.

Somente para a avaliação do levamisol, também foram estabelecidos critérios de resposta completa (elevação de contagem plaquetária de menos de 50.000 para mais de 150.000 por μl) e de resposta parcial (elevação da contagem plaquetária de menos de 50.000 por μl para 100.000 a 150.000 por μl). Os pacientes não responsivos ou com resposta temporária à medicação foram classificados como sem resposta definitiva (SRD).

A prednisona foi avaliada quanto à resposta inicial e à dependência para a manutenção da contagem plaquetária. A refratariedade à prednisona no início do tratamento da PTI foi caracterizada pelo uso de dose de 1 mg/kg por dia, durante pelo menos um mês. A dependência da terapia com corticóide (DTC) foi caracterizada nos pacientes que tiveram diminuição seguida de elevação da contagem plaquetária que implicasse em mudança de faixa de resposta, associada à redução e ao aumento da dose de prednisona, respectivamente. O uso de drogas associadas à prednisona não excluiu esta caracterização, exceto se a resposta se mantivesse coincidente com a introdução de nova medicação.

Nos estudos clínicos já citados na revisão de literatura há descrição do período e da dose necessários para caracterizar refratariedade da PTI às medicações utilizadas para seu controle. Na Tabela 7 estão resumidos os achados da revisão e a dose e os períodos adotados neste estudo para caracterizar a refratariedade antes da esplenectomia.

TABELA 7 - TEMPO DE USO E DOSE NECESSÁRIOS PARA CARACTERIZAR REFRATARIEDADE ÀS DROGAS BASEADO NA LITERATURA E ADOTADOS NESTE ESTUDO

DROGA	LITERATURA		ADOTADO	
	Dose (mg)	Tempo de uso	Dose (mg)	Tempo de uso (semanas)
Azatioprina	150 por dia	16 semanas	150 por dia	16
Vitamina C	2000 por dia	3 semanas a 10 meses	2000 por dia	8
Colchicina	1,5 por dia	1 a 2 meses	1,5 por dia	8
Danazol	400 a 800 por dia	2 a 6 meses	400 por dia	8
Vincristina	1,0 a 2,0 por semana	2 a 5 semanas	2 por dia	2
Levamisol	80 duas vezes por semana	não há	80 duas vezes por semana	4

Como não há relato do uso de levamisol para controle de PTI, considerou-se o período mínimo de uso de um mês, com a dose de 80 mg, duas vezes por semana, para definir a refratariedade.

Com o objetivo de verificar os possíveis efeitos do adiamento da esplenectomia, pesquisaram-se os sangramentos e efeitos colaterais das medicações utilizadas para o controle da doença. As complicações hemorrágicas da PTI foram classificadas em maiores ou menores. As maiores foram caracterizadas por relato de sangramento em sistema nervoso central ou em qualquer outro sítio que necessitasse de transfusão de concentrado de hemácias; as menores, definidas como sangramentos em mucosa e pele. Os efeitos colaterais das medicações foram relatados.

A pesquisa dos dados relacionados ao procedimento cirúrgico incluiu motivos para indicação de esplenectomia, conduta para elevar a contagem plaquetária, contagem plaquetária pré-operatória, conduta transfusional e complicações infecciosas e hemorrágicas.

Os motivos para indicação da esplenectomia foram contagem plaquetária, presença de sintomas hemorrágicos, dependência do uso de drogas para manutenção da contagem plaquetária e DTC. As transfusões de concentrado de plaquetas foram classificadas em profiláticas (elevação da contagem pré-operatória) ou terapêuticas (tratamento de complicação hemorrágica operatória). Como parâmetro de quantificação da intensidade das hemorragias utilizou-se o número de concentrados de hemácias transfundidas. Pesquisou-se a ocorrência, na população, de infecção disseminada complicada, durante o seguimento pós-operatório, pela ausência de baço.

A análise da resposta da PTI à esplenectomia foi dividida em três períodos de seguimento: no primeiro mês, no sexto mês e na última visita do paciente após seis meses da cirurgia. A classificação das respostas obedeceu às condições resumidas na Tabela 8. Resposta completa (RC): contagem plaquetária acima de 150.000 por μl ; resposta parcial (RP): contagem plaquetária entre 50.000 e 150.000 por μl ; sem resposta (SR): contagem plaquetária abaixo de 50.000 por μl ou necessidade de medicações para controle da doença. Descreveu-se a evolução das respostas da esplenectomia até a última visita, mas os pacientes que apresentaram piora das respostas até seis meses após a cirurgia foram analisados separadamente. Com o objetivo de verificar a possível interferência de medicações nas mudanças de respostas neste grupo, foram descritas as drogas utilizadas no período pré-operatório para controle ou preparo cirúrgico e retiradas após a cirurgia.

TABELA 8 - CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA À ESPLENECTOMIA

CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA	CONTAGEM PLAQUETÁRIA (por μ l)	USO DE MEDICAÇÕES PARA CONTROLE DA DOENÇA
Resposta completa	>150.000	não
Resposta parcial	50.000 a 150.000	não
Sem resposta	<50.000	sim

Entre os pacientes que evoluíram SR, compararam-se as respostas a medicações no período anterior à esplenectomia com as obtidas no período posterior, usando-se a mesma metodologia para avaliá-las.

Os pacientes submetidos a mapeamento com ^{99}Tc no pré-operatório foram avaliados quanto à ocorrência de baço acessório no intra-operatório e à sua relação com a resposta no pós-operatório. Também foram pesquisados os pacientes submetidos ao exame após falência de esplenectomia.

Com o objetivo de verificar relações entre eventos pré-operatórios e resposta a esplenectomia na última visita foram construídas tabelas 2x3 com resposta à esplenectomia na última visita *versus* resposta a levamisol, a vitamina C, a danazol, a IGEV, inicial a prednisona e corticodependência. A seguir, calcularam-se as respectivas estatísticas de Fisher com o objetivo de verificar a associação entre duas variáveis. Utilizou-se o teste exato de Fisher, uma vez que havia tabelas com valores esperados menores do que 5 e pelo fato de a casuística analisada apresentar menos do que 40 pacientes¹⁵⁵. Para verificar se as médias das idades foram semelhantes nos diferentes grupos de resposta utilizou-se o método ANOVA. A suposição de variâncias iguais em cada grupo (homocedasticidade) foi verificada pelo testes de Levene. Em todas as análises considerou-se $\alpha=0,05$ como nível de significância estatística e utilizou-se o programa STATA versão 6.0. A mediana de seguimento

desde o diagnóstico até a esplenectomia de 36 meses foi utilizada para dividir a população em dois subgrupos. As diferenças nas respostas entre pacientes dos dois subgrupos foram comparadas utilizando a mesma metodologia.

5 RESULTADOS

O período de seguimento dos 39 pacientes desde o diagnóstico inicial de PTI até a esplenectomia variou de 1 a 174 meses (mediana de 36 meses). Houve nove relatos de sangramento no período anterior à cirurgia, cinco maiores e quatro menores, após seguimento de 2 a 174 meses (mediana de 23 meses). A contagem plaquetária neste grupo variou de 5.000 a 22.000 por μl . As condutas para controle dos sangramentos foram uso de medicações em quatro (três receberam IGEV e um, pulsoterapia com metilprednisolona) e transfusão de concentrado de plaquetas em três pacientes. Um paciente não recebeu nada para controle do sangramento. Todos foram encaminhados para esplenectomia e nenhum apresentou seqüelas por causa dos sangramentos.

A caracterização dos pacientes no momento da indicação da esplenectomia foi obtida em 29 casos e está resumida na Tabela 9. Como já descrito, as manifestações hemorrágicas indicaram a esplenectomia em nove pacientes, sendo seis SRD (de uma a cinco medicações) e três sem resposta à prednisona. A esplenectomia foi indicada em 20 pacientes sem sintomas hemorrágicos: nove eram DTC, onze sem resposta à prednisona, dois dependentes de azatioprina e nove SRD (de uma a cinco drogas). Durante o seguimento, os pacientes com DTC recebiam prednisona na menor dose possível, suficiente para não apresentar sangramento e

manter contagem plaquetária segura, enquanto outras medicações eram utilizadas na tentativa de controlar a doença. Cada paciente foi SRD de uma a quatro drogas além da prednisona. A esplenectomia foi indicada nesses pacientes por causa dos efeitos colaterais potenciais ou já instalados.

TABELA 9 - CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES NO MOMENTO DA INDICAÇÃO DE ESPLENECTOMIA

VARIÁVEL	PACIENTES COM HEMORRAGIAS	PACIENTES SEM HEMORRAGIAS
Número de pacientes	9	20
Contagem plaquetária (por μ l)	5.000 a 22.000	1.000 a 59.000
Dependência da terapia com corticóide		
Corticodependência	3	9
Ausência de corticodependência	6	11
Dependência da terapia com azatioprina	-	2
Número de pacientes sem resposta definitiva a outras drogas além da prednisona	6	9
Número de drogas	1 a 5	1 a 4

No momento da indicação, as contagens plaquetárias variaram de 1.000 a 59.000 por μ l (mediana de 21.000 por μ l). As contagens plaquetárias dos dois pacientes dependentes de azatioprina eram 37.000 e 45.000 por μ l e a esplenectomia foi indicada por causa do efeito carcinogênico potencial. Os nove pacientes SRD (de uma a cinco medicações) e sem sintomas hemorrágicos tiveram indicação para esplenectomia pela contagem plaquetária reduzida: de 1.000 a 24.000 por μ l (mediana de 13.000 por μ l).

Considerando a caracterização dos 29 pacientes no momento da indicação de esplenectomia, conclui-se que os motivos para a indicação foram eventos hemorrágicos em nove pacientes, dependência da terapia com corticóide em nove,

dependência da terapia com azatioprina em dois e contagem plaquetária reduzida e refratariedade à prednisona e a outras drogas em nove.

Sintomas hemorrágicos graves motivaram a esplenectomia de cinco pacientes. Na Tabela 10 estão resumidas as indicações em todos os casos disponíveis e no subgrupo de pacientes com período de diagnóstico até a esplenectomia de 36 meses ou mais. Neste subgrupo, sintomas hemorrágicos graves motivaram a esplenectomia em dois pacientes (11%).

TABELA 10 - MOTIVOS PARA INDICAÇÃO DE ESPLENECTOMIA

MOTIVO	PERÍODO DIAGNÓSTICO ATÉ ESPLENECTOMIA		
	1 a 36 meses	36 a 174 meses	Total
Corticod dependência	4	5	9
Dependência da terapia do azatioprina	0	2	2
Ausência de corticod dependência e de resposta a outras drogas associada a contagens plaquetárias baixas	3	6	9
Sintomas hemorrágicos	4	5	9
Graves	3	2	5
Não graves	1	3	4
TOTAL	11	18	29

Os dados sobre a preparo pré-operatório estavam disponíveis em 24 prontuários (Tabela 11). A prednisona foi mantida em sete pacientes com DTC, levando a contagens plaquetárias de 25.000 a 125.000 por μ l (mediana de 49.000 por μ l). Somente um paciente deste grupo, cuja contagem plaquetária era de 52.000 por μ l, recebeu transfusão profilática de plaquetas. Nove pacientes não receberam nenhuma medicação para preparo cirúrgico: três não receberam transfusão profilática de plaquetas (contagem de 36.000 a 42.000 por μ l) e seis receberam (contagens de

5.000 a 61.000 por μl com mediana de 28.000 por μl) porque, na maioria, eram refratários a IGEV, corticóides e outras medicações.

TABELA 11 - PREPARO PRÉ-OPERATÓRIO PARA ESPLENECTOMIA

DROGA	NÚMERO DE PACIENTES	CONTAGENS PLAQUETÁRIAS (por μl)		NÚMERO PACIENTES QUE RECEBERAM TRANSFUSÕES PROFILÁTICAS DE PLAQUETAS
		Antes da droga	Após a droga	
Prednisona	7	-	25.000 a 125.000	1
Imunoglobulina endovenosa	7	3.000 a 55.000	12.000 a 400.000	3
Pulso de metilprednisolona	1	13000	-	0
Nenhuma	9	-	5.000 a 61.000	6
TOTAL PESQUISADO	24	-	5.000 a 61.000	10

A IGEV foi utilizada no preparo pré-operatório de sete pacientes, e associada à prednisona em cinco. As contagens plaquetárias antes do uso de IGEV eram de 3.000 a 55.000 (mediana de 14.000 por μl). A resposta, de acordo com os critérios utilizados previamente para drogas usadas no período de seguimento antes da esplenectomia, ocorreu em cinco pacientes: um paciente apresentou resposta de 6.000 para 25.000 e os quatro restantes apresentaram contagens plaquetárias após a IGEV de 56.000 a 400.000 por μl . A transfusão profilática de plaquetas foi utilizada em três pacientes, cujas contagens plaquetárias eram de 12.000 a 56.000 por μl após uso de IGEV. A metilprednisolona foi utilizada em um paciente com contagem plaquetária de 13.000 por μl . Não houve registro do controle após uso da droga, mas o paciente não recebeu transfusão profilática de plaquetas.

Em resumo, 15 pacientes receberam preparo medicamentoso para a cirurgia com prednisona, metilprednisolona ou IGEV e nove não receberam nenhuma medicação. As transfusões profiláticas de plaquetas foram indicadas em dez pacientes com contagens plaquetárias que variaram de 6.000 a 61.000 por μl (mediana da 19.000 por μl) e 15 pacientes não receberam concentrados de plaquetas. Entre os pacientes que não receberam transfusão profilática de plaquetas, nove apresentavam contagem plaquetária abaixo de 50.000 por μl e três, abaixo de 30.000 por μl .

Duas complicações cirúrgicas foram relatadas: um paciente apresentou sangramento no primeiro PO, controlado com transfusão de plaquetas e hemácias, e outro teve abscesso subfrênico, controlado com antibioticoterapia. Não havia registro da contagem plaquetária do paciente com a complicação hemorrágica, mas este fora, previamente, refratário a várias medicações, incluindo IGEV e prednisona. Nenhuma infecção sistêmica foi relatada após a cirurgia e nem durante o seguimento. Não havia dados sobre vacinação pré-operatória dos pacientes.

O estudo sobre a resposta às drogas antes da esplenectomia foi realizado em 34 pacientes. Todos utilizaram prednisona, mas somente 17 tinham dados sobre a resposta no início do seguimento. Cinco pacientes foram refratários à prednisona e 12 apresentaram resposta temporária que regrediu após um a dois meses com a manutenção da medicação (sete pacientes) ou após a redução da dose (cinco pacientes). Cinco dos pacientes respondedores à prednisona necessitaram de um período de seis a oito semanas para manifestar alguma resposta. O comportamento da contagem plaquetária até a esplenectomia caracterizou 16 indivíduos com DTC e 16 sem DTC. Dois pacientes tiveram seguimento insuficiente para definir este comportamento. Entre os 34 pacientes que utilizaram prednisona, seis apresentaram

um a dois efeitos colaterais atribuídos à droga: dois apresentaram osteoporose; três, hipertensão arterial sistêmica (HAS); três, diabetes melito (DM) e um, catarata. As respostas e os efeitos colaterais da prednisona estão representados na Tabela 12.

TABELA 12 - RESPOSTA, EFEITOS COLATERAIS E DEPENDÊNCIA DA CORTICOTERAPIA PARA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA

VARIÁVEL RELACIONADA À PREDNISONA	N
Terapia inicial com prednisona	17
Resposta	12
Refratariedade	5
Avaliação dos efeitos colaterais da prednisona	34
Pacientes sem efeitos colaterais	28
Pacientes com efeitos colaterais atribuídos à prednisona	6
Hipertensão arterial sistêmica	3
Osteoporose	2
Diabetes mellitus	3
Catarata	1
Dependência da terapia com prednisona para manter controle da PTI (total disponível)	32
Presente	16
Ausente	16

A azatioprina elevou a contagem plaquetária em todos os oito pacientes que a utilizaram na dose de 50 a 150 mg por dia. Porém, quatro pacientes tornaram-se refratários à droga após um a seis meses do uso, dois deixaram de responder quando foi retirada a droga e dois tiveram períodos de resposta alternados com períodos de refratariedade. Todos receberam prednisona e um recebeu danazol e prednisona associados à azatioprina. Uma paciente desenvolveu carcinoma ductal de mama após 75 meses de uso contínuo da droga. Outros efeitos colaterais, que reverteram após a suspensão da droga, foram: elevação de transaminases, em uma paciente, e de

gamaglutiltransferase, em outra. As respostas e os efeitos colaterais da azatioprina estão resumidos na Tabela 13.

TABELA 13 - RESPOSTAS E EFEITOS COLATERAIS DA AZATIOPRINA NO TRATAMENTO DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA

VARIÁVEL RELACIONADA À AZATIOPRINA	N
Terapia com azatioprina	8
Resposta	8
Refratariedade	0
Efeitos colaterais da azatioprina	
Carcinoma ductal de mama (efeito colateral potencial)	1
Elevação de transaminases revertida	1
Elevação de gamaglutil-transferase revertida	1
Sem efeitos colaterais	5

Caracterizou-se refratariedade à administração da vitamina C em oito dos 12 pacientes (Tabela 14). Houve uma resposta temporária, continuando o uso da droga, e três respostas mantidas após a suspensão da medicação por 1 a 14 meses. A prednisona estava associada à vitamina C em nove pacientes. Não houve relato de efeito colateral ao uso de ácido ascórbico.

TABELA 14 - RESPOSTA DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA À VITAMINA C

VARIÁVEL RELACIONADA À VITAMINA C	NÚMERO
Terapia com vitamina C	12
Resposta	4
Refratariedade	8

O danazol foi utilizado em nove pacientes; elevou a contagem plaquetária em

três, que receberam dose de 100 a 400 mg por dia, e não a modificou em seis. Três pacientes utilizaram apenas danazol e seis, em associação com outras medicações: prednisona (quatro pacientes), levamisol (um paciente) e azatioprina (um paciente). Todas as respostas ocorreram em até dois meses de uso e foram temporárias, com duração de um a três meses. Houve efeitos adversos ao danazol em quatro pacientes: uma teve alopecia; duas, elevação de transaminases e uma, associação de ambas. As complicações reverteram após a suspensão do danazol e estão resumidas, junto com as respostas ao danazol, na Tabela 15.

TABELA 15 - RESPOSTA DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA AO DANAZOL E SEUS EFEITOS COLATERAIS

VARIÁVEL RELACIONADA AO DANAZOL	NÚMERO
Terapia com danazol	9
Resposta	3
Refratariedade	6
Efeitos colaterais do danazol	
Pacientes sem efeitos colaterais	5
Pacientes com efeitos colaterais	4
Alopecia	2
Elevação de transaminases	3

O uso da colchicina por dois pacientes produziu resposta em um, o qual teve que suspender a droga na dose de 1,5 mg/dia por causa de diarreia. Os três pacientes que receberam vincristina foram refratários à droga e um deles desenvolveu algia mandibular. Todos os quatro pacientes que utilizaram IGEV apresentaram resposta que, entretanto, reverteu em até um mês após a última administração. Não houve efeitos colaterais relacionados às infusões de IGEV.

TABELA 16 - RESPOSTA DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA À COLCHICINA, IMUNOGLOBULINA IGG ENDOVENOSA, VINCRISTINA E LEVAMISOL E SEUS RESPECTIVOS EFEITOS COLATERAIS

VARIÁVEL RELACIONADA ÀS DROGAS	NÚMERO
Terapia com colchicina (total disponível)	12
Resposta	4
Refratariedade	8
Efeito colateral (diarréia)	1
Pacientes sem efeitos colaterais	11
Terapia com vincristina	3
Resposta	-
Refratariedade	3
Efeito colateral (algia mandibular)	1
Pacientes sem efeitos colaterais	2
Terapia com IGEV	4
Resposta	4
Refratariedade	-
Efeitos colaterais	-
Pacientes sem efeitos colaterais	4
Terapia com levamisol	18
Resposta (mudança de faixa de contagem plaquetária)	13
Refratariedade	5
Efeitos colaterais (urticária)	1
Pacientes sem efeitos colaterais	17
Terapia com levamisol (critérios tradicionais para avaliar resposta)	
Resposta completa (de menos de 50.000 para mais de 150.000 plaquetas por μ l)	0
Resposta parcial (de menos de 50.000 para 100.000 a 150.000 plaquetas por μ l)	3
Sem resposta	14

O levamisol foi utilizado por 18 pacientes, como única medicação em seis, ou associado à prednisona (onze pacientes), ao danazol (um paciente) ou à vitamina C (um paciente). A refratariedade foi caracterizada em cinco pacientes e 13

responderam temporariamente. O tempo de uso da medicação variou de 1 a 18 meses (mediana de três meses). As respostas ocorreram após 1 a 13 meses (mediana 1,5 meses) de uso da medicação. As recaídas ocorreram em quatro pacientes depois de um a três meses de suspensão da medicação e em nove, após um a cinco meses, mesmo com o uso mantido. Uma paciente desenvolveu urticária ao levamisol. Não houve relatos de granulocitopenia. Na Tabela 16 estão resumidos os dados sobre as respostas e efeitos colaterais de colchicina, IGEV, vincristina e levamisol utilizados na população.

As respostas ao levamisol também foram avaliadas segundo critérios mais tradicionais para avaliar o papel de drogas no controle da PTI crônica. Dos 17 pacientes que usaram levamisol, nenhum teve resposta completa e três apresentaram resposta parcial após 1 a 15 meses, com duração de um mês. Em um dos pacientes a resposta parcial coincidiu com o aumento da dose de prednisona associada.

As respostas à esplenectomia, divididas em três momentos – um mês e seis meses, e na última visita, após seis meses da cirurgia –, estão resumidas na Tabela 17. Os dados de todos os pacientes não estavam disponíveis, em todos os períodos, devido à falta da avaliação ou pela ausência do acompanhamento no período estipulado. Um mês após a cirurgia, 34 pacientes foram avaliados, sendo que 23 (68%) destes apresentaram RC, dois (6%), RP e nove (26%) foram SR. No sexto mês após a cirurgia foram avaliados 30 pacientes e 13 (43%) foram classificados como RC, seis (20%) como RP e 11 (36%) como SR. A última avaliação, após seis meses da cirurgia, foi pesquisada em 36 pacientes (92%). O período de seguimento desde a esplenectomia variou de 9 a 300 meses (mediana de 25,5 meses) e 16 pacientes (44%) apresentavam RC, dez (28%), RP e dez (28%) eram SR.

TABELA 17 - RESPOSTA DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA À ESPLENECTOMIA

CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA	PERÍODO APÓS A ESPLENECTOMIA		
	1 Mês	6 Meses	Última visita após 6 meses
Resposta completa	23 (68%)	13 (43%)	16 (44%)
Resposta parcial	2 (6%)	6 (20%)	10 (28%)
Sem resposta	9 (26%)	11 (36%)	10 (28%)
TOTAL AVALIADO	34	30	36

A evolução das respostas entre o primeiro e o sexto mês de seguimento revelou que seis pacientes passaram de RC para RP e que um, com RC, passou a ser SR. Dois pacientes que apresentavam RP no primeiro mês de seguimento evoluíram para SR no sexto mês. Portanto, dos 25 pacientes com respostas favoráveis (RP e RC), três se tornaram refratários (12%). Entre todos os pacientes que tiveram piora da resposta à esplenectomia do primeiro para o sexto mês, dois não tinham dados sobre as medicações pré-operatórias, três não receberam medicações, dois receberam prednisona e dois, IGEV.

Entre os nove pacientes que apresentaram piora da classificação de resposta do primeiro para o sexto mês, pesquisaram-se as drogas que foram utilizadas e suspensas no período perioperatório e que poderiam influir na queda de plaquetas. Seis pacientes não receberam nenhuma medicação e três receberam prednisona, retirada progressivamente.

A evolução das respostas dos pacientes entre o sexto mês de seguimento e a última avaliação mostrou que não houve recaídas de respostas favoráveis e houve respostas favoráveis tardias. Entre os 11 pacientes SR no sexto mês, três apresentaram RP e um, RC na última visita. A melhora de resposta nestes pacientes ocorreu pela manutenção da contagem plaquetária após a suspensão de medicações

(três pacientes) ou espontaneamente (um paciente). A evolução das respostas dos pacientes está resumida na Tabela 18.

TABELA 18 - EVOLUÇÃO DAS RESPOSTAS À ESPLENECTOMIA NOS DIFERENTES PERÍODOS DE AVALIAÇÃO.

RESPOSTA PRÉVIA	EVOLUÇÃO DA RESPOSTA					
	1º mês	6º mês		6º mês	Última visita	
	n	Evolução	n	n	Evolução	n
RC	23	RC	13 (57%)	13	RC	8 (62%)
		RP	6 (26%)		RP	2 (15%)
		SR	1 (4%)		SR	-
		não avaliado	3 (13%)		não avaliado	3 (23%)
RP	2	RC	-	6	RC	1 (17%)
		RP	-		RP	5 (83%)
		SR	2 (100%)		SR	-
		não avaliado	-		não avaliado	-
SR	9	RC	-	11	RC	1 (9%)
		RP	-		RP	3 (27%)
		SR	8 (89%)		SR	1 (9%)
		não avaliado	1 (11%)		não avaliado	6 (55%)

As respostas às medicações entre os pacientes SR à esplenectomia foram comparadas, para cada indivíduo, com as respostas às mesmas antes do procedimento. Dois pacientes sem DTC antes da esplenectomia tornaram-se DTC e um DTC tornou-se sem DTC. Um paciente manteve o padrão DTC após a cirurgia. Houve duas respostas a medicações às quais os pacientes eram refratários no período prévio à esplenectomia. Um paciente teve resposta temporária ao levamisol por quatro meses e outra respondeu à vitamina C durante 50 meses após a suspensão.

O seguimento dos pacientes após a esplenectomia não revelou ocorrência de sangramentos maiores.

Apesar de todos os resultados do mapeamento com tecnécio para detecção pré-operatória de baços acessórios terem sido negativos em 17 pacientes, as respostas na última visita foram variadas: seis RC, cinco RP e dois SR. As pacientes SR foram submetidas a novo mapeamento com tecnécio, que resultou negativo. Uma paciente, que não havia realizado mapeamento pré-operatório, teve o exame indicado por ser SR à esplenectomia mas, embora o resultado fosse positivo, a paciente não foi operada novamente. Houve relato de exérese de baços acessórios em quatro cirurgias, sendo que em três pacientes o mapeamento com tecnécio pré-operatório fora negativo. Entre os pacientes com exérese de baço acessório, um não teve seguimento maior que seis meses para definir a resposta, dois foram SR e um RP na última visita. Os dois indivíduos SR não realizaram mapeamento no pós-operatório.

A análise de dados pré-operatórios que poderiam se correlacionar com resposta a esplenectomia na última visita dos pacientes não revelou associação estatisticamente significativa. Nesta amostra de pacientes, as médias de idade ao diagnóstico, resposta inicial à prednisona (Tabela 19), DTC (Tabela 20) e resposta ao levamisol (Tabela 21), à vitamina C (Tabela 22), ao danazol (Tabela 23) e à IGEV (Tabela 24) não se correlacionaram com RP ou RC na última visita. As respostas na última visita não foram diferentes entre os grupos com período do diagnóstico até a esplenectomia de menos de 36 meses e os de 36 meses ou mais ($p=0,687$), como está resumido na Tabela 25.

TABELA 19 - CORRELAÇÃO ENTRE RESPOSTA INICIAL À PREDNISONA E RESPOSTA À ESPLENECTOMIA

CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA	REPOSTA INICIAL À PREDNISONA		TOTAL
	Presente	Ausente	
Resposta completa	7	3	10
Resposta parcial	4	6	10
Sem resposta	4	3	7
TOTAL	15	12	27

Nota: $p=0,393$ (teste exato de Fisher)

TABELA 20 - CORRELAÇÃO ENTRE CORTICODEPENDÊNCIA E RESPOSTA À ESPLENECTOMIA

CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA	CORTICODEPENDÊNCIA		TOTAL
	Presente	Ausente	
Resposta completa	9	3	12
Resposta parcial	2	4	6
Sem resposta	2	4	6
TOTAL	13	12	25

NOTA: $p=0,098$ (teste exato de Fisher)

TABELA 21 - CORRELAÇÃO ENTRE RESPOSTA AO LEVAMISOL E RESPOSTA À ESPLENECTOMIA

CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA	REPOSTA AO LEVAMISOL		TOTAL
	Presente	Ausente	
Resposta completa	5	1	6
Resposta parcial	3	1	4
Sem resposta	3	2	5
TOTAL	11	4	15

NOTA: $p=0,780$ (teste exato de Fisher)

TABELA 22 - CORRELAÇÃO ENTRE RESPOSTA À VITAMINA C E RESPOSTA À ESPLENECTOMIA

CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA	REPOSTA À VITAMINA C		TOTAL
	Presente	Ausente	
Resposta completa	2	3	5
Resposta parcial	0	4	4
Sem resposta	2	1	3
TOTAL	4	8	12

NOTA: $p=0,243$ (teste exato de Fisher)

TABELA 23 - CORRELAÇÃO ENTRE RESPOSTA AO DANAZOL E RESPOSTA À ESPLENECTOMIA

CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA	REPOSTA AO DANAZOL		TOTAL
	Presente	Ausente	
Resposta completa	0	2	2
Resposta parcial	2	3	5
Sem resposta	1	0	1
TOTAL	3	5	8

NOTA: $p=0,643$ (teste exato de Fisher)

TABELA 24 - CORRELAÇÃO ENTRE RESPOSTA À IMUNOGLOBULINA IGG ENDOVENOSA E RESPOSTA À ESPLENECTOMIA

CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA	REPOSTA À IMUNOGLOBULINA IGG ENDOVENOSA		TOTAL
	Presente	Ausente	
Resposta completa	1	0	1
Resposta parcial	2	1	3
Sem resposta	1	0	1
TOTAL	4	1	5

NOTA: $p>0,99$ (teste exato de Fisher)

TABELA 25 - RESPOSTA À ESPLENECTOMIA NA ÚLTIMA VISITA DE ACORDO COM O PERÍODO DO DIAGNÓSTICO DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA ATÉ A CIRURGIA

CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA	PERÍODO DO DIAGNÓSTICO ATÉ A ESPLENECTOMIA		TOTAL
	Menos de 36 meses	36 meses ou mais	
Resposta completa	8 (50%)	8 (40%)	16 (44%)
Resposta parcial	5 (31%)	5 (25%)	10 (28%)
Sem resposta	3 (19%)	7 (35%)	10 (28%)
TOTAL	16 (100%)	20 (100%)	36 (100%)

NOTA: $p=0,687$ (teste exato de Fisher)

6 DISCUSSÃO

A PTI é doença cujo diagnóstico baseia-se na exclusão de outras patologias que causam plaquetopenia^{1,20,23,31-33}. A população cujo diagnóstico foi mais tardio poderia conter pacientes com PTA secundária a drogas e que tivessem esquecido de mencionar as medicações. Entretanto, esta possibilidade é remota, porque são raros os relatos de plaquetopenia imunológica induzida por drogas que levam a quadro clínico e laboratorial semelhante ao da PTI³¹. Assim, a possibilidade de inclusão de pacientes com diagnóstico de PTA secundária a drogas na população estudada é baixa.

O método automático não é o melhor método para avaliação da contagem plaquetária. Entretanto, estudos utilizaram este método para diagnóstico e acompanhamento da PTI^{16,34-36}. Por causa da maior precisão em baixos níveis, foi relatado o emprego do método manual de contagem plaquetária quando estava abaixo de 30.000 por μl ³⁷. Neste estudo, o emprego do método automático pode ter prejudicado a avaliação das respostas às medicações, as quais foi baseada na mudança de faixas de contagem plaquetária. A avaliação das respostas à esplenectomia não deve ter sofrido influência, já que as contagens de RC e RP eram acima de 50.000 por μl .

6.1 Mortalidade e morbidade da PTI

A PTI é uma doença na qual manifestações clínicas hemorrágicas graves ocorrem em até 5% dos casos^{18,20,58,77}, mas raramente levam a eventos fatais^{7,18,59,84}. Os indivíduos refratários à corticoterapia e esplenectomia são os que têm maior mortalidade, de até 5,5%^{21,22,48,61,77}. Neste estudo, 6 dos 29 indivíduos estudados (21%) apresentaram complicações graves. No período pré-operatório, cinco indivíduos tiveram complicações (17,2%). Considerando o grupo de 18 pacientes, cujo período do diagnóstico até a esplenectomia foi de 36 meses ou mais, houve dois sangramentos graves (11%). No período pós-operatório, somente um paciente apresentou hemorragia grave, que foi controlada.

A população avaliada neste estudo apresentou mais hemorragias graves, em comparação com a literatura, o que pode ter sido consequência do adiamento da esplenectomia. Apesar de serem potencialmente fatais, estes sangramentos graves não levaram a seqüelas nem óbito.

6.2 Indicações de esplenectomia

A indicação de esplenectomia depende de critérios subjetivos, por causa da ausência de dados que demonstrem a eficácia e segurança do procedimento²⁶. Em geral, é indicada quando há refratariedade ou dependência da prednisona ou recidiva após resposta à prednisona^{23,26,32,60,68,74,77}. Os casos esplenectomizados, na maioria, acabam sendo operados em até 12 meses do diagnóstico, por causa dessas

indicações. A hemorragia grave é indicação de esplenectomia em até 11% das cirurgias⁷⁴.

Neste estudo foi avaliada uma subpopulação cuja esplenectomia foi realizada 36 meses ou mais após o diagnóstico. Os sintomas hemorrágicos graves foram responsáveis por duas indicações (11%), hemorrágicos não graves, por três (17%), a DTC, por cinco (28%) e a dependência da terapia com azatioprina, por dois (11%). A contagem plaquetária baixa e a refratariedade a mais de uma droga foram responsáveis pelas seis indicações restantes (33%).

A diferença entre as indicações cirúrgicas deste estudo e as da literatura é que a cirurgia foi preconizada por causa da refratariedade a outras drogas imunossupressoras, além da prednisona. A dependência da azatioprina também é uma indicação de esplenectomia não descrita, que ocorreu pelo efeito carcinogênico potencial. As indicações por hemorragias graves foram em porcentagem semelhante à relatada na literatura.

6.3 Preparo pré-operatório

As complicações hemorrágicas da esplenectomia podem ser evitada com medidas pré-operatórias. Pacientes com contagens plaquetárias acima de 30.000 plaquetas por μ l, por apresentarem sangramento cirúrgico muito raramente, não necessitam de preparo pré-operatório^{76,88}. Entre os pacientes com menos de 30.000 plaquetas por μ l, o maior risco de sangramento indica preparo de IGEV ou corticóide e, em caso de refratariedade, transfusão de concentrado de plaquetas^{47,57,71,74,75,79,90}.

A transfusão de plaquetas já foi indicada na profilaxia hemorrágica com contagens plaquetárias maiores que 30.000 por μl ^{47,79}. Entretanto, relatos mais recentes recomendam a transfusão de plaquetas somente em pacientes com contagens plaquetárias abaixo de 5.000 por μl ou se houver sangramento no pós-operatório⁷³. Neste estudo, o uso de corticoterapia ou IGEV no preparo cirúrgico foi semelhante ao da literatura.

As transfusões de plaquetas podem ter sido indicadas em excesso, porque em 25% (6/24) dos casos foram realizadas sem corticoterapia nem IGEV prévia e em alguns, com contagens plaquetárias altas. Estas indicações podem ter sido influenciadas pelos relatos de transfusão mesmo com contagens plaquetárias altas e por temor de complicações hemorrágicas.

O uso de IGEV levou a aumento significativo da contagem plaquetária em 57% (4/7) dos pacientes, demonstrando eficácia relativa no preparo pré-operatório. Entretanto, a elevação da contagem plaquetária não impediu a transfusão de plaquetas, conduta que pode ter sido influenciada pelos relatos de transfusão nestas condições⁴⁷.

6.4 Respostas à esplenectomia na população

As respostas da PTI à esplenectomia têm grande variabilidade, explicável pelas diferenças no número de casos avaliados, no tempo de seguimento e nos critérios de resposta. A resposta favorável relatada na literatura, utilizando como critério contagem plaquetária acima de 50.000 por μl , sem necessidade de medicações, varia de 43% a 87,5%^{5,20,56-58,74,82,92,95}. As respostas favoráveis deste

estudo (RC somadas com RP), de 72% (26/36), são comparáveis às da literatura. As respostas favoráveis do subgrupo de pacientes com 36 meses ou mais de seguimento do diagnóstico até a esplenectomia, de 65% (13/20), também são semelhantes.

Considerando resposta completa a adotada neste estudo (contagem acima de 150.000 por μ l sem ou com uso de medicações), a literatura relata resultados de 47 a 81%^{5,7,21,47,77,86,89,91-93,95}. A RC de 44% (16/36), pior do que a da literatura, pode ser explicada pelo tempo de seguimento relativamente prolongado após a esplenectomia, 9 a 300 meses (mediana de 25,5 meses), o que aumenta a incidência de recaídas da PTI. As respostas completas do subgrupo de pacientes com 36 meses ou mais de seguimento do diagnóstico até a esplenectomia, de 40% (8/20), também foram menores que as da literatura. Entretanto, as respostas favoráveis, que têm importância porque indicam contagens plaquetárias com baixo risco hemorrágico, foram semelhantes às da literatura.

A indicação da esplenectomia baseia-se na hipótese de que o sítio de seqüestro plaquetário esplênico deixaria de ser importante com a evolução da doença.^{26,55,76} Entretanto, os sítios de destruição aparentemente permanecem estáveis durante a evolução da PTI⁵². Além disso, estudos retrospectivos mostraram não haver influência do período do diagnóstico até a cirurgia na resposta à esplenectomia – compararam subgrupos com mais de 12 meses e com menos de 12 meses ou não citam como foi realizada a análise^{5,15,20,23,53,56,82}.

Este estudo comparou dois subgrupos: um com 36 meses ou mais e outro com menos de 36 meses de seguimento do diagnóstico até a esplenectomia. As respostas à esplenectomia não foram diferentes entre os dois subgrupos. Aparentemente, a esplenectomia realizada após 36 meses do diagnóstico não levou a

piores resultados. No entanto, tal resultado, bem como os da literatura, são passíveis de críticas, já que se baseiam em dados retrospectivos, que podem ter vieses de seleção, o que influenciaria o resultado.

6.5 Avaliação da correlação dos parâmetros pré-operatórios com resposta à esplenectomia

O emprego de parâmetros pré-operatórios na decisão sobre a indicação de esplenectomia tem utilidade limitada, em decorrência dos resultados conflitantes das correlações entre a resposta à esplenectomia e contagem plaquetária ao diagnóstico^{23,93}, idade^{5,23,32,33,47,56,58,82,97}, resposta à IGEV^{24,53,82,95,97}, resposta à prednisona^{23,53,56,72,74,79,82,91,98} ou sítio de destruição plaquetária^{33,52}. Este estudo falhou em identificar fatores que se correlacionassem com resposta à esplenectomia. Os parâmetros testados foram idade ao diagnóstico, resposta inicial à prednisona, DTC e respostas ao levamisol, à vitamina C, ao danazol e à IGEV. As respostas às medicações foram medidas por meio de faixas de contagens plaquetárias, com o intuito de verificar se pequenas variações influenciariam a resposta à esplenectomia. Se fossem utilizados critérios de resposta mais tradicionais (elevação da contagem plaquetária de menos de 50.000 por μ l para mais de 150.000 por μ l) poucos pacientes seriam avaliáveis, já que a maioria das respostas foi obtida por pequenas elevações de contagem plaquetária e por pouco tempo.

6.6 Valor da marcação com ^{99}Tc para diagnóstico de baço acessório

A refratariedade à esplenectomia pode ser atribuída à presença de baço acessório e a reintervenção cirúrgica pode levar a RC^{20,57,89}. Os exames com marcação de hemácias com ^{99}Tc ou de plaquetas com ^{51}Cr ou ^{111}In para detecção de baços acessórios têm valor após a esplenectomia e são desnecessários no período pré-operatório, por não serem eficazes^{75,100,101}.

Uma subpopulação de 17 pacientes deste estudo foi avaliada com mapeamento pré-operatório para detecção de baço acessório, usando hemácias lesadas e marcadas com ^{99}Tc . Deste grupo, 13 indivíduos foram avaliados quanto à resposta à esplenectomia, sendo seis com RC, cinco com RP e dois SR. Todos os 17 exames pré-operatórios não detectaram baços acessórios. O achado poderia sugerir que nenhum paciente avaliado apresentava baço acessório; entretanto, em três foram encontrados baços acessórios no intra-operatório. A falha do mapeamento com ^{99}Tc nestes três indivíduos confirma os achados da literatura quanto à ineficácia desses exames no período pré-operatório.

O mapeamento com ^{99}Tc pós-operatório foi realizado em dois indivíduos nos quais eram negativos no pré-operatório e em um que não o havia feito no pré-operatório. Em uma paciente o exame foi positivo, mas não foi realizada a esplenectomia. Em dois pacientes o exame foi negativo, o que pode significar que a destruição plaquetária hepática tenha papel importante.

6.7 Recaídas na população e esplenectomia acessória

As recaídas durante o seguimento após a esplenectomia ocorrem em 6 a 33% dos respondedores à esplenectomia^{5,20,21,27,33,36,40,77} e podem ocorrer até após 20 anos³⁶. Na população estudada, as pioras das respostas de RC ou RP para SR ocorreram somente entre a avaliação no primeiro e sexto mês, em 3 dos 25 pacientes (12%). Estas pioras podem ter sido reflexo da suspensão perioperatória da predinona em pacientes que não teriam resposta à esplenectomia.

Entre o sexto mês e a última visita, não houve recaídas e sim melhora da resposta dos pacientes SR. Dos 11 pacientes SR no sexto mês, um evolui para RC e três para RP.

Os três pacientes que evoluíram de SR para RP mudaram de classificação, porque mantiveram a contagem plaquetária acima de 50.000 por μ l mesmo com a suspensão das medicações usadas para controle da PTI.

O paciente que evoluiu para RC recebeu danazol previamente. As RC tardias podem ocorrer espontaneamente ou após o uso de imunossupressores depois de anos de seguimento da esplenectomia^{33,36,48,77}. Os relatos do uso de danazol para PTI sugerem que seus efeitos imunomoduladores humoral e celular dependem da manutenção da droga^{4,10,124}, mas podem ter efeito a longo prazo^{117,122,123}. Portanto, o danazol pode ter influenciado a RC tardia.

6.8 Mudança nas respostas às drogas após a esplenectomia

As respostas às medicações entre os pacientes refratários à esplenectomia foram avaliadas neste estudo. Entre os seis indivíduos observados, quatro apresentaram resposta a medicações às quais eram refratários antes da esplenectomia: dois passaram a ser DTC, um respondeu a levamisol e um a vitamina C. A esplenectomia trouxe benefício para os dois pacientes que passaram a ser DTC, nos quais as complicações hemorrágicas podem ser controladas mais facilmente. A mudança de resposta ao levamisol e à vitamina C pode representar benefícios pouco importantes, por causa dos critérios de resposta adotados.

Estas respostas nos quatro pacientes significa que tiveram elevações de contagens plaquetárias, pelo menos por um período e, portanto, menor risco de sangramento.

6.9 Morbidade e mortalidade da esplenectomia

O tratamento da PTI com esplenectomia se relaciona com mortalidade perioperatória e a longo prazo de até 1,5%^{5,15,20,27,32,33,47,57,59,60,69-74}. As causas de óbito são infecção e hemorragia. As infecções do período perioperatório são mais correlacionadas a complicações cirúrgicas, e a imunossupressão decorrente da esplenectomia pode ter piorado a evolução. As infecções que levaram a óbito após meses de seguimento ocorreram em pacientes que não receberam vacinas profiláticas^{5,104}. Complicações não fatais do ato operatório ocorrem em até 10% dos pacientes e incluem hematomas, tromboembolismo venoso, abscesso subfrênico,

pneumonia e outras^{5,20,27,33,48,57,59,60,70,72-74,89,92}. Neste estudo, um indivíduo teve sangramento abdominal, que não necessitou de reabordagem cirúrgica, e outro teve abscesso subfrênico, totalizando duas complicações não fatais em 39 esplenectomias (5%). A ausência de infecções sistêmicas durante o seguimento dos pacientes esplenectomizados não exclui esta complicação, mas confirma sua raridade. Não estavam disponíveis dados sobre a vacinação pré-operatória, impedindo a avaliação de sua eficácia na prevenção de infecções sistêmicas.

A ausência de óbitos e a baixa incidência de complicações verificadas neste estudo confirma a segurança do esplenectomia no tratamento da PTI.

6.10 Morbidade das terapias imunossupressoras

As terapias imunossupressoras empregadas no controle da PTI geralmente são utilizadas após refratariedade à prednisona e à esplenectomia. Entre os pacientes DTC, a prednisona pode ser mantida pesando-se os riscos da terapia a longo prazo⁸⁰. Neste estudo, a prednisona foi utilizada a longo prazo e levou a efeitos colaterais em 18% dos pacientes (6/34), associados a morbidade significativa. A proporção de efeitos colaterais é maior que a relatada na literatura⁴⁸, de 10%, provavelmente em função do uso prolongado da droga.

A azatioprina levou a hepatotoxicidade em dois dos oito pacientes (25%) e não houve nenhum caso de neutropenia. Estes efeitos colaterais são esperados e há potencial efeito carcinogênico^{4,7,39,108,109}. Uma paciente desenvolveu carcinoma ductal de mama, relacionado ou não ao uso da azatioprina.

O danazol utilizado para controle da PTI produziu efeitos colaterais (alopecia e hepatite) em 44% dos pacientes, mas todos reverteram após a suspensão da droga.

Tais efeitos colaterais, relatados em populações que utilizaram a droga, são bem tolerados ou reverterem com a suspensão^{4,10,26,111,115-121}.

A colchicina provocou diarreia em um dos 12 pacientes (8%), efeito colateral esperado nesta população¹⁵⁶. A vincristina levou a algia mandibular um dos três indivíduos que a utilizaram – também efeito colateral relatado^{9,83,113}.

Não houve efeitos colaterais das terapia da PTI com vitamina C, assim como na literatura. A IGEV não levou a nenhum efeito colateral e o levamisol causou fenômeno alérgico. O levamisol pode levar a granulocitopenia, quadros alérgicos, trombocitopenia e alterações neurossensoriais, quando utilizado para outras patologias^{146,152,153,157}, e a IGEV, a efeitos colaterais graves, como insuficiência renal, cefaléia, vômitos, meningite asséptica e tromboflebite^{41,112,126,128,125}.

6.11 Resposta ao levamisol

O levamisol, droga que tem efeito imunomodulatório, já foi empregado para tratamento de doenças auto-imunes¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ e o início do efeito é observado após dois meses¹⁴⁶. Neste estudo, foram avaliados 18 pacientes que utilizaram a droga para controle da PTI crônica. Nenhum paciente apresentou normalização da contagem plaquetária, mas três tiveram significativa elevação da contagem plaquetária (de menos de 50.000 por μ l para acima da 100.000 por μ l) após 1 a 15 meses de uso da medicação. Estas respostas tiveram duração de um mês e, em um dos pacientes, a resposta ocorreu junto com o aumento da dose de prednisona. Houve relato de uma reação urticariforme. Portanto, o levamisol mostrou ter efeito limitado na indução da remissão da PTI crônica.

7 CONCLUSÕES

A esplenectomia é procedimento terapêutico para PTI associado a poucas complicações hemorrágicas e infecciosas, geralmente controláveis, e a baixa mortalidade. Não está determinado quando se deve indicar o procedimento, motivo pelo qual foi analisada uma população cuja indicação de esplenectomia foi adiada. No período até a cirurgia, a doença foi controlada com imunossuppressores, o que parece ter levado à ocorrência, maior do que a relatada pela literatura, de hemorragias e efeitos colaterais das drogas. Entretanto, as indicações de esplenectomia por hemorragias graves foram semelhantes às relatadas, todas as complicações graves foram controladas e não houve óbitos.

Período de diagnóstico até a esplenectomia maior ou igual a 36 meses não parece diminuir as respostas favoráveis à esplenectomia, mas levou a menos RC do que as relatadas na literatura. As respostas do subgrupo com 36 meses ou mais do diagnóstico até a esplenectomia foram similares às do grupo com menos de 36 meses. Portanto, a análise dos resultados sugere que o adiamento da esplenectomia pode aumentar os efeitos colaterais das medicações imunossupressoras, aumentar o risco de hemorragias graves e levar a menos RC, mas parece não diminuir as respostas favoráveis e nem aumentar os óbitos causados pela PTI ou pela cirurgia.

Os parâmetros pré-operatórios, como idade, DTC e resposta a outras medicações, não influenciaram a resposta à esplenectomia e não auxiliam a decisão da indicação cirúrgica. O mapeamento do ^{99}Tc tem papel limitado na detecção de pré-operatória de baço acessório, mas pode ser utilizado no período pós-operatório para detecção e indicação de exérese de baço.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 LEVINE, S.P. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction.
In: LEE, G.R.; FOERSTER, J.; LUKENS, J.; PARASKEVAS, F.;
GREER, J.P.; RODGERS, G.M., ed. **Wintrobe's Clinical Hematology**.
Baltimore, Williams & Wilkins, 1998. p.1583-1611.

- 2 ROSTHØJ, S.; NIELSEN, S.; PEDERSEN, F.K. Randomized trial comparing
intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in
acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study. **Acta**
Paediatrica, v.85, p.910-5, 1996.

- 3 FIGUEROA, M.; GEHLSSEN, J.; HAMMOND, D.; ONDREYCO, S.; PIRO,
L.; POMEROY, T.; WILLIAMS, F.; MCMILLAN, R. Combination
chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. **N. Engl.**
J. Med., v.328, p.1226-9, 1993.

- 4 MACRO, M.; BOUTARD, P.; LEPORRIER, M. Purpura thrombopénique
auto-immun. Modalités thérapeutiques. **Press. Med.**, v.26, p.439-43, 1997.

- 5 MAZZUCCONI, M.G.; ARISTA, M.C.; PERAIO, M.; CHISTOLINI, A.;
FELICI, C.; FRANCAVILLA, V.; MACALE, E.; CONTI, L.;
GANDOLFO, G.M. Long-term follow-up of autoimmune
thrombocytopenic purpura (ATP) patients submitted to splenectomy. **Eur.**
J. Haematol., v.62, p.219-22, 1999.

- 6 SACARADAVOU, A.; WOO, B.; WOLOSKI, B.M.R.; CUNNINGHAM-
RUNDLES, S.; ETTINGER, L.; ALEDORT, L.M. BUSSEL, J.B.
Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura:
experience in 272 patients. **Blood**, v.89, p.2689-700, 1997.

- 7 PIZZUTO, J.; AMBRIZ, R. Therapeutic experience on 934 adults with
idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of The

Cooperative latin American group on Hemostasis and Thrombosis. **Blood**, v.64, p.1179-83, 1984.

- 8 BLANCHETTE, V.S.; HOGAN, V.A.; MCCOMBIE, N.E.; DROUIN, J.; BORMAIS, J.D.; TAYLOR, R.; ROCK, G.A. Intensive plasma exchange therapy in ten patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. **Transfusion**, v.24, p.388-94, 1984.
- 9 MANOHARAN, A. Slow infusion of vincristine in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. **Am. J. Hematol.**, v.21, p.135-8, 1986.
- 10 FENAUX, P.; QUIQUANDON, I.; HUART, J.J.; CAULIER, M.T.; BAUTERS, F. The role of danazol in the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. **Nouv. Rev. Fr. Hematol.**, v.32, p.143-6, 1990.
- 11 KELTON, J.G.; BUSSEL, J.B. Idiopathic thrombocytopenic purpura: an update. **Semin. Hematol.**, v.37, p.219-21, 2000.
- 12 MCMILLAN, R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. **Semin. Hematol.**, v.37, p.239-48, 2000.
- 13 BLANCHETTE, V.; CARCAO, M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. **Semin. Hematol.**, v.37, p.299-314, 2000.
- 14 GILLIS, S. The thrombocytopenic purpura. Recognition and management. **Drugs**, v.51, p.942-53, 1996.
- 15 BEN-YEHUDA, D.; GILLIS, S.; ELDOR, A. Clinical and therapeutic experience in 712 israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. **Acta Haematol.**, v.91, p.1-6, 1994.
- 16 CORTELAZZO, S.; FINAZZI, G.; BUELLI, M.; MOLTENI, A.; VIERO, P.; BARBUI, T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **Blood**, v.77, p.31-3, 1991.
- 17 IMBACH, P.; KÜHNE, T. Immune thrombocytopenic purpura. ITP. **Vox Sang.**, v.74, p.309-14, 1998.
- 18 BUSSEL, J.B. Autoimmune thrombocytopenic purpura. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, v.4, p.179-91, 1990.

- 19 GEORGE, J.N.; EL-HARAKE, M.A.; ASTER, R.H. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In: BEUTLER, E.; LICHTMAN, M.A.; COLLER, B.S.; KIPPS, T.J. ed. **Williams Hematology**, New York, McGraw-Hill, 1995, p.1315-55.
- 20 DIFINO, S.M.; LACHANT, N.A.; KIRSCHNER, J.J.; GOTLIEB, A.J. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura; clinical findings and response to therapy. **Am. J. Med.**, v.69, p.430-42, 1980.
- 21 JULIÁ, A.; ARAGUÁS, C.; ROSSELLÓ, J.; BUENO, J.; DOMENECH, P.; OLONA, M.; GUARDIA, R.; PETIT, J.; FLORES, A. Lack of useful clinical predictors of response to splenectomy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **Br. J. Haematol.**, v.76, p.250-5, 1990.
- 22 SCHATTNER, E.; BUSSEL, J. Mortality in immune thrombocytopenic purpura: report of seven cases and consideration of prognostic indicators. **Am. J. Hematol.**, v.46, p.120-6, 1994.
- 23 LEUNG, A.Y.H.; CHIM, C.S.; KWONG, Y.L.; LIE, A.K.W.; AU, W.Y.; LIANG, R. Clinicopathologic and prognostic features of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult Chinese patients: an analysis of 220 cases. **Ann. Hematol.**, v.80, p.384-6, 2001.
- 24 BUSSEL, J.B.; KAUFMANN, C.P.; WARE, R.E.; WOLOSKI, B.M.R. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy? **Am. J. Hematol.**, v.67, p.27-33, 2001.
- 25 BLANCHETTE, V.; FREEDMAN, J.; GARVEY, B. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. **Semin. Hematol.**, v.35, p.36-51, 1998.
- 26 GEORGE, J.N.; WOOLF, S.H.; RASKOB, G.E.; WASSER, J.S.; ALEDORT, L.M.; BALLEM, P.J.; BLANCHETTE, BUSSEL, J.B.; CINES, D.B.; KELTON, J.G.; LICHTIN, A.E.; MCMILLAN, R.; OKERBLOOM, J.A.; REGAN, D.H.; WARRIER, I. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. **Blood**, v.88, p.3-40, 1996.
- 27 DOAN, C.A.; BOURONCLE, B.A.; WISEMAN, B.K. Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. **Ann. Intern. Med.**, v.53, p.861-76, 1960.

- 28 TARANTINO, M.D. Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia purpura in children. **Semin. Hematol.**, v.37, p.35-41, 2000.
- 29 GEORGE, J.N.; RASKOB, G.E. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a concise summary of the pathophysiology and diagnosis in children and adults. **Semin. Hematol.**, v.35, p.5-8, 1998.
- 30 DAMESHEK, W.; RUBIO JUNIOR, F.; MAHONEY, J.P.; REEVES, W.H.; BURGIN, L.A. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) with prednisone **J.A.M.A.**, v.166, p.1805-15, 1958.
- 31 CHONG, B.H.; KENG, T.B. Advances in the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. **Semin. Hematol.**, v.37, p.249-60, 2000.
- 32 MCMILLAN, R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **N. Engl. J. Med.**, v.304, p.1135-47, 1981.
- 33 FENEAEUX, P.; CAULIER, M.T.; HIRSCHAUER, C.; BEUSCART, R.; GOUDEMAND, J.; BAUTERS, F. Reevaluation of the prognostic factors for splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a report of 181 cases. **Eur. J. Haematol.**, v.42, p.259-64, 1989.
- 34 ORAL, A.; NUSBACHER, J.; HILL, J.B.; LEWIS, J.H. Intravenous gamma globulin in the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. **Am. J. Med.**, v.76, p.187-92, 1984.
- 35 RODEGHIERO, F.; SCHIAVOTTO, C.; CASTAMAN, G.; VESPIGNANI, M.; RUGGERI, M.; DINI, E. A follow-up study of 49 adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura treated with high-dose immunoglobulins and anti-D immunoglobulins. **Haematologica**, v.77, p.248-52, 1992.
- 36 JIJL, R.M.; FIROZVI, T.; SPURLING, C.L. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: treatment with steroids and splenectomy. **Arch. Intern. Med.**, v.132, p.380-3, 1973.
- 37 BALLEEN, P.J.; SEGAL, G.M.; STRATTON, J.R.; GERNSHEIMER, T.; ADAMSON, J.W.; SLICHTER, S.J. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. **J. Clin. Invest.**, v.80, p.33-40, 1987.

- 38 GARG, S.K.; AMOROSI, E.L.; KARPAKTIN, S. Use of megathrombocyte as an index of megacariocyte number. **N. Engl. J. Med.**, v.284, p.11-7, 1971.
- 39 QUIQUANDON, I.; FENAUX, P.; CAULIER, M.T.; PAGNIEZ, D.; HUART, J.J.; BAUTERS, F. Re-evaluation of the role of azathoprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. **Br. J. Haematol.**, v.74, p.223-8, 1990.
- 40 TANOUE, K.; HASHIZUME, M.; MORITA, M.; MIGO, S.; TSUGAWA, K.; YAGI, S.; OHTA, M.; SUGIMACHI, K. Results of laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. **Am. J. Surg.**, v.177, p.222-6, 1999.
- 41 KURLANDER, R.; COLEMAN, R.E.; MOORE, J.; GOCKERMAN, J.; ROSSE, W.; SIEGAL, R. Comparison of the efficacy of a two-day and five-day schedule for infusing intravenous gamma globulin in the treatment of immune thrombocytopenic purpura in adults. **Am. J. Med.**, v.83, p.17-24, 1987.
- 42 ASTER, R.A. Can drugs cause autoimmune thrombocytopenic purpura? **Semin. Hematol.**, v.37, p.229-238, 2000.
- 43 GODEAU, B.; DURAND, J.M.; ROUDOT-THORRAVAL, F.; TENNEZE, A.; OKSENHENDLER, E.; KAPLANSKI, G.; SCHAEFFER, A.; BIERLING, P. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. **Br. J. Haematol.**, v.97, p.336-9, 1997.
- 44 REINER, A.; GERNESHEIMER, T. SLICHTER, S.J. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. **Blood**, v.85, p.351-8, 1995.
- 45 BLANCHETTE, V.; IMBACH, P.; ANDREW, M.; ADAMS, M.; MCMILLAN, J.; WANG, E.; MILNER, R.; ALI, K.; BARNARD, D.; BERNSTEIN, M. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. **Lancet**, v.344, p.703-7, 1994.
- 46 SRICHAIKUL, T.; BOONPUCKNAVIG, S.; ARCHARARIT, N. CHAISIRIPUMKEEREE, W. Chronic immunologic thrombocytopenic purpura. Results of cyclophosphamide therapy before splenectomy. **Arch. Intern. Med.**, v.140, p.636-8, 1980.

- 47 AKWARI, O.E.; ITANI, K.M.F.; COLEMAN, R.E.; ROSSE, W.F. Splenectomy for primary and recurrent immune thrombocytopenic purpura. **Ann. Surg.**, v.206, p.529-41, 1987.
- 48 PICOZZI, V.J.; ROESKE, W.R.; CREGER, W.P. Fate of therapy failures in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. **Am. J. Med.**, v.69, p.690-4, 1980.
- 49 HARRINGTON, W.; MINNICH, V.; HOLLINGSWORTH, J.; MOORE, C.V. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. **J. Lab. Clin. Med.**, v.38, p.1-10, 1951.
- 50 PATEL, K.; BERMAN, J.; FERBER, A.; CARO, J. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura treatment with rituximab. **Am. J. Hematol.**, v.67, p.59-60, 2001.
- 51 SANDLER, S.G. The spleen and splenectomy in immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. **Semin. Hematol.**, v.37, p.10-2, 2000.
- 52 NAJEAN, Y.; ARDAILLOU, N.; DRESCH C.; BERNARD, J. The platelet destruction site in thrombocytopenic purpura. **Br. J. Haematol.**, v.13, p.409-26, 1967.
- 53 SHIINO, Y.; TAKAHASHI, N.; OKAMOTO, T.; ISHII, Y.; YANAGISAWA, A.; INAGISAWA, Y.; AOKI, T. Surgical treatments of chronic thrombocytopenic purpura and prognostic factors for splenectomy. **Int. Surg.**, v.81, p.140-3, 1996.
- 54 HAZNEDAROGLU, I.C.; BÜYÜKASIK, Y.; KOSAR, A.; ÖZCEBE, O.I.; SERAFETTIN, K. Selectins and IL-6 during the clinical course of idiopathic thrombocytopenic purpura. **Acta Haematol.**, v.101, p.16-20, 1999.
- 55 KARPATKIN, S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. **Lancet**, v.349, p.1531-6, 1997.
- 56 STASI, R.; STIPA, E.; MASI, M.; CECCONI, M.; SCIMÓ, M.T.; OLIVA, F.; SCIARRA, A.; PERROTI, A.P.; ADOMO, G.; AMADORI, S.; PAPA, G. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **Am. J. Med.**, v.98, p.436-42, 1995.

- 57 SZOLD, A.; SCHAWRTZ, J.; ABU-ABEID, S.; BULVIK, S.; ELDOR, A.
Laparoscopic splenectomies for idiopathic thrombocytopenic purpura: experience of sixty cases. **Am. J. Hematol.**, v.63, p.7-10, 2000.
- 58 MESTANZA-PERALTA, M.; ARIZA-ARIZA, R.; CARDIEL, M.;
ALCOCER-VARELA, J. Thrombocytopenic purpura as a initial
manifestation of systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, v.24,
p.867-70, 1997.
- 59 NAJEAN, Y.; RAIN, J-D. BILLOTEY, C. The site of destruction of
autologous ¹¹¹In-labeled platelets and the efficiency of splenectomy in
children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of
578 patients with 268 splenectomies. **Br. J. Haematol.**, v.97, p.547-50,
1997.
- 60 JACOBS, P.; WOOD, L.; DENT, D.M. Results of treatment in immune
thrombocytopenia. **Q. J. Med.**, v.58, p.153-65, 1986.
- 61 BUSSEL, J.B.; PHAM, L.C.; ALEDORT, L. NACHMAN, R. Maintenance
treatment of adults with chronic refractory immune thrombocytopenic
purpura using repeated intravenous infusions of gammaglobulin. **Blood**,
v.72, p.121-7, 1988.
- 62 KAZNELSON, P. Verschwinden der hämorrhagischen diathese bei einem
falle von essentieller thrombopenie (Frank) nach Milzexstirpation. **Wein.
Klin. Wochenschr.**, v.29, p.1451-60, 1916.
- 63 KARPATKIN, S.; STRICK, N.; KARPATKIN, M.B.; SISKIND, G.W.
Cumulative experience on the detection of anti-platelet antibody in 234
patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, systemic lupus
erythematosus and other clinical disorders. **Am. J. Med.**, v.52, p.776-85,
1972.
- 64 KARPAKTIN, S.; STRICK, N.; SISKIND, G. Detection of splenic antiplatelet
antibody synthesis in idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura
(ATP). **Br. J. Haematol.**, v.23, p.167-76, 1972.
- 65 MCMILLAN, R.; LONGMIRE, R.L.; YELENOSKY, R.; SMITH, R.S.;
CRADDOCK, C.G. Immunoglobulin synthesis in vitro by splenic tissue in
idiopathic thrombocytopenic purpura. **N. Engl. J. Med.**, v.286, p.681-4,
1972.
- 66 GEORGE, J.N. Treatment options for chronic idiopathic (immune)
thrombocytopenic purpura. **Semin. Hematol.**, v.37, p.31-4, 2000.

- 67 NEWLAND, A.C., The use and mechanisms of action of intravenous immunoglobulin: an update. **Br. J. Haematol.**, v.72, p.301-5, 1989.
- 68 GODEAU, B.; OKSENHENDLER, E.; BIERLING, P. Dapsone for idiopathic thrombocytopenic purpura. **Am. J. Hematol.**, v. 44, p.70-72, 1993.
- 69 PETIT, P.; BRET, P.M.; ATRI, M.; HRENO, A.; CASOLA, G.; GIANFELICE, D. Splenic vein thrombosis after splenectomy: frequency and role of imaging. **Radiology**, v.190, p.65-8, 1994.
- 70 PARK, A.E.; BIRGISSON, G.; MASTRANGELO, M.J.; MARCACCIO, M.J.; WITZKE, D.B. Laparoscopic splenectomy: outcomes and lessons learned from over 200 cases. **Surgery**, v. 128, p.660-7, 2000.
- 71 DELAITRE, B.; CHAMPAULT, G.; BARRAT, C.; GOSSOT, D.; BRESLER, L.; MEYER, C.; COLLET, D.; SAMAMA, G. Splénectomie laparoscopique pour maladies hématologiques. Étude de 275 cas. **Ann. Chir.**, v.125, p.522-9, 2000.
- 72 HAROLD, K.L.; SCHILNKERT, R.T.; MANN, D.K.; REEDER, C.B.; NOEL, P.; FITCH, T.R.; BRAICH, T.A.; CAMORIANO, J.K. Long-term results of laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. **Mayo Clin. Proc.**, v.74, p.37-9, 1999.
- 73 LOZANO-SALAZAR, R.R.; HERRERA, M.F.; VAGAS-VORACKOVA, F.; LOPEZ-KARPOVITCH, X. Laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. **Am. J. Surg.**, v.176, p.366-9, 1998.
- 74 MINTZ, S.J.; PETERSEN, S.R.; CHESON, B.; CORDELL, L.J.; RICHARDS, R.C. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. **Arch. Surg.**, v.116, p.645-50, 1981.
- 75 MARCACCIO, M.J. Laparoscopic splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **Semin. Hematol.**, v.37, p.267-274, 2000.
- 76 WINDE, G.; SCHIMD, K.W.; LÜGERING, N.; FISCHER, R.; BRANDT, B.; BERNS, T.; BÜNTE, H. Results and prognostic factors of splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura. **J. Am. Coll. Surg.**, v.183, p.565-74, 1996.
- 77 RUDOWSKI, W.J. Accessory spleens: clinical significance with particular reference to the recurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura. **World. J. Surg.**, v.9, p.422-30, 1985.

- 78 MCMILLAN, R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. **Ann. Intern. Med.**, v.126, p.307-14, 1997.
- 79 HAFFAF, Y.; LETOQUART, J.P.; GROSBOIS, B.; LAVENAC, G.; LEBLAY, R.; MAMBRINI, A. La splénectomie dans le traitement du purpura thrombopénic idiopathique de l'adulte. **J. Chir. (Paris)**, v.125, p.260-3, 1988.
- 80 BUSSEL, J.B.; KUNICHI, T.J.; MICHELSON, A.D. Platelets: new understanding of platelet glycoproteins and their role in disease. In: AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY CONGRESS, San Francisco, 2000. **Educational Book**. San Francisco, California, 2000. p.222-40.
- 81 ARRUDA, V.R.; ANNICHINO-BIZZACCHI, J.M. High-dose dexamethasone therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **Ann. Hematol.**, v.73, p.175-7, 1996.
- 82 RADAELLI, F.; FACCINI, P.; GOLDANIGA, M.; GUGGIARI, E.; POZZOLI, E.; MAIOLO, A.T.; CIANI, A.; POGLIANI, E.M. Factors predicting response to splenectomy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. **Haematologica**, v.85, p.1040-4, 2000.
- 83 AHN, Y.S.; HARRINGTON, W.J.; MYLVAGANAM, R.; ALLEN, L.M.; PALL, L.M. Slow infusion of vinca alkaloids in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. **Ann. Intern. Med.**, v.100, p.192-6, 1984.
- 84 LINARES, M.; CERVERÓ, A.; COLOMINA, P.; PASTOR, E.; LÓPEZ, A.; PÉREZ, A.; PERELLA, M.; CARBONELL, F. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in the elderly. **Acta Haematol.**, v.93, p.80-2, 1995.
- 85 BOLTON-MAGGS, P.H. Idiopathic thrombocytopenic purpura. **Arch. Dis. Child.**, v.83, p.220-2, 2000.
- 86 KITCHENS, C.S. Amelioration of endothelial abnormalities by prednisone in experimental thrombocytopenia in the rabbit. **J. Clin. Invest.**, v.60, p.1129-34, 1977.
- 87 GEORGE, J.N.; RASKOB, G.E. Idiopathic thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. **Am. J. Med. Sci.**, v.316, p.87-93, 1998.

- 88 MCVERRY, B.A. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults **Br. J. Haematol.**, v.59, p.203-8, 1985.
- 89 HERRERA, M.F.; LOZANO-SALAZAR, R.R.; BEZAURY, P.; CESARMAN, G.; HERNANDEZ, G.; SNACHEZ, S.A.; VELASQUEZ, A.; LOPEZ-KARPOVITCH, X. Esplenectomía laparoscópica en púrpura trombocitopénica autoinmune. **Rev. Invest. Clin.**, v.50, p.127-32, 1998.
- 90 WILEY, J.S. Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. **Med. J. Austr.**, v.170, p.196-7, 1999.
- 91 THOMPSON, R.C.; MOORE, R.A.; HESS, C.A.; WHEBY, M.S.; LEAVELL, B.S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results of treatment and prognostic significance of response to corticosteroids. **Arch. Intern. Med.**, v.130, p.730-4, 1972.
- 92 FABRIS, F.; ZANATTA, N.; CASONATO, A.; RANDI, M.L.; LUZZATTO, G.; GIROLAMI, A. Response to splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura: prognostic value of the clinical and laboratory evaluation. **Acta Haematol.**, v.81, p.28-33, 1989.
- 93 VECCHIO, R.; CACCIOLA, E.; CACCIOLA, R.R.; PALAZZO, E.; RINZIVILLO, C.; GIUSTOLISI, R. Predictive factors of response to splenectomy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **Int. Surg.**, v.85, p.252-6, 2000.
- 94 FASS, S.M.; HUI, T.T.; LEFOR, A.; MAESTRONI, U. PHILLIPS, E.H. Safety of laparoscopic splenectomy in elderly patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. **Am. Surg.**, v.66, p.844-7, 2000.
- 95 LAW, C.; MARCACHIO, M.; TAM, P.; HEDDLE, N.; KELTON, J.G. High-dose intravenous immunoglobulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. **N. Engl. J. Med.**, v.336, p.1494-8, 1997.
- 96 MUELLER-ECKARDT, C. Immunologisch bedingte thrombozytopenien. **Klinische Hämatologie.**, 1987.
- 97 RUIVART, M.; CAULIER, M.T.; VANTELON, J.M.; TOURNILHAC, O.; SCHAEFFER, A.; GODEAU, B.; BIERLING, P. The response to high-dose intravenous immunoglobulin or steroids is not predictive of outcome after splenectomy in adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. **Br. J. Haematol.**, v.105, p.1130-2, 1999.

- 98 BRENNAN, M.F.; RAPPAPAORT, J.M. MALONEY, W.C.; WILSON, R.E.
Correlation between response to corticosteroids and splenectomy for
adult idiopathic thrombocytopenic purpura. **Am. J. Surg.**, v.129, p.490-6,
1975.
- 99 FACON, T.; CAULIER, M.T.; FENEALUX, P.; PLANTIER, I.;
MARCHANDISE, X.; RIBET, M.; JOUET, J.P.; BAUTERS, F. Accessory
spleen in recurrent chronic immune thrombocytopenic purpura. **Am. J.
Hematol.**, v.41, p.184-9, 1992.
- 100 AMBRIZ, R.; MUÑOZ, R.; QUINTANAR, E.; SIGLER, L.; AVILÉS, A.;
PIZZUTO, J. Accessory spleen compromising response to splenectomy for
idiopathic thrombocytopenic purpura. **Radiology**, v.155, p.793-6, 1985.
- 101 FINKELDE, D.T.; HICKS, R.J.; WOLF, M.; HENDERSON, M.A. Handheld
gamma probe localization of accessory splenic tissue in recurrent idiopathic
thrombocytopenic purpura. **Arch. Surg.**, v.135, p.1112-3, 2000.
- 102 VERHEYDEN, C.N.; BEART, R.W.; CLIFTON, M.D.; PHYLIKY, R.L.
Accessory splenectomy in management of recurrent idiopathic
thrombocytopenic purpura. **Mayo Clin. Proc.**, v.53, p.442-6, 1978.
- 103 WALLACE, D.; FROMM, D.; THOMAS, D. Accessory splenectomy for
idiopathic thrombocytopenic purpura. **Surgery**, v.91, p.134-6, 1982.
- 104 SCHILLING, R.F. Estimating the risk for sepsis after splenectomy in
hereditary spherocytosis. **Ann. Intern. Med.**, v.122, p.187-8, 1995.
- 105 LAGAREZ, F.M.; FUERTEZ, F.F.; CARERO, T.H.; BENITEZ, J.B.; SAN
MIGUEL, J.G.; MARTIN, Y.; MARTIN, M.T.; MONTERO, F.M.;
LLERENTE, A.V.; PEREZ, A.G.; CREMADES, J.M.D. Complete splenic
embolization in the treatment of immune thrombocytopenic purpura. **Br. J.
Haematol.**, v.103, p.894-5, 1998.
- 106 MIYAZAKI, M.; ITOH, H.; KAIHO, T.; OHTAWA, S.; AMBIRU, S.;
HAYASHI, S.; NAKAJIMA, N.; OH, H.; ASAI, T.; ISEKI, T. Partial
splenic embolization for the treatment of chronic idiopathic
thrombocytopenic purpura. **Am. J. Roentgenol.**, v.163, p.123-6, 1994.
- 107 KITCHENS, C.S., PENDERGAST, J.F. Human thrombocytopenia is
associated with structural abnormalities of the endothelium that are
ameliorated with corticoid administration. **Blood**, v.67, p.203-6, 1986.

- 108 BOURONCLE, B.A.; DOAN, C.A. Treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. **J.A.M.A.**, v.207, p.2049-52, 1969.
- 109 SUSSMAN, L.N., Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. **J.A.M.A.**, v.202, p.259-63, 1967.
- 110 LINARES, M.; CERVERÓ, A.; SANCHEZ, M.; GARCIA, S.; MIGUEL-SOSA, A.; MIGUEL-GARCIA, A.; MIGUEL BORJA, J.M. Slow infusion of vincristine in the treatment of refractory thrombocytopenic purpura. **Acta Haematol.**, v.80, p.173-4, 1988.
- 111 MANOHARAN, A. Treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. **Br. J. Haematol.**, v.79, p.143-7, 1991.
- 112 BUSSEL, J.B. Fc receptor blockade and immune thrombocytopenic purpura. **Semin. Hematol.**, v.37, p.261-6, 2000.
- 113 AHN, Y.S.; HARRINGTON, W.J.; SEELMAN, R.C.; EYTEL, C.S. Vincristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenias. **N. Engl. J. Med.**, v.291, p.376-80, 1974.
- 114 BURTON, I.E.; ROBERTS, B.E.; CHILD, J.A.; MONTGOMERY, D.A.; RAPER, C.G.L. Responses to vincristine in refractory idiopathic thrombocytopenia purpura. **Br. Med. J.**, v.2, p.918, 1976.
- 115 PEÑALVES, F.J.; SOMOLINOS, N.; VILLANUEVA, C.; SÁNCHEZ, J.; MONTEAGUDO, D.; GALLEGÓ, R. Splenic peliosis with spontaneous splenic rupture in a patient with immune thrombocytopenia treated with danazol. **Haematologica**, v.83, p.666-7, 1998.
- 116 NALLI, G.; SAJEVA, M.R.; MAFFÉ, G.C.; ASCARI, E. Danazol therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). **Haematologica**, v.73, p.55-7, 1988.
- 117 SCHREIBER, A.D.; CHIEN, P.; TOMASKI, A.; CINES, D.B. Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. **N. Engl. J. Med.**, v.316, p.503-8, 1987.
- 118 MAZZUCCONI, M.G.; FRANCESCONI, M.; FALCIONE, E.; FERRARI, A.; GANDOLFO, G.M.; GHIRARDINI, A.; TIRINDELLI, M.C. Danazol therapy in refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. **Acta Haematol.**, v.77, p.45-7, 1987.

- 119 ALMAGRO, D. Danazol in idiopathic thrombocytopenic purpura. **Acta Haematol.**, v.74, p.120, 1985.
- 120 FLORES, A.; CARLES, J.; JUNCÀ, J.; ABELLA, E. Danazol therapy in chronic immune thrombocytopenic purpura. **Eur. J. Haematol.**, v.45, p.109-10, 1990.
- 121 LAVEDER, F.; MARCOLONGO, R.; ZAMBONI, S. Thrombocytopenic purpura following treatment with danazol. **Br. J. Haematol.**, v.90, p.970-1, 1995.
- 122 EDELMANN, D.Z.; KNOBEL, B.; VIRAG, I.; MEYTES, D. Danazol in non-splenectomized patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. **Postgrad. Med. J.**, v.66, p.827-30, 1990.
- 123 AHN, Y.S.; HARRINGTON, W.J.; SIMON, S.R.; MYLVAGANAM, R.; PALL, L.M.; SO, A.G. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. **N. Engl. J. Med.**, v.308, p.1396-9, 1983.
- 124 BUELLI, M.; CORTELAZZO, S.; VIERO, P.; MINETTI, B.; COMOTTI, B.; BASSAN, R.; BARBUI, T. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. **Acta Haematol.**, v.74, p.97-8, 1985.
- 125 NEWLAND, A.C.; TRELEAVEN, J.G.; MINCHINTON, R.M.; WATERS, A.H. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. **Lancet**, v.1, p.84-7, 1983.
- 126 SCHMIDT, R.E.; BUDDE, U.; BRÖSCHEN-ZYWIETZ, C.; SCHAFER, G.; MUELLER-ECKHARDT, C. High dose gammaglobulin therapy in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) clinical effects. **Blut**, v.48, p.19-25, 1984.
- 127 LANG, J.M.; FARADJI, A.; GIRON, C.; BERGERAT, J.P.; OBERLING, F. High dose intravenous IgG for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. **Blut**, v.49, p.95-9, 1984.
- 128 BIERLING, P.; FARCET, J.P.; DVEDARI, N.; ROCHANT, H. Gamma globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura. **N. Engl. J. Med.**, v.307, p.1150, 1982.
- 129 BENETT, C.L.; WEINBERG, P.D.; GOLUB, R.M.; BUSSEL, J.B. The potential for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D to prevent splenectomy: a predictive cost analysis. **Semin. Hematol.**, v.37, p.26-30, 2000.

- 130 HERNÁNDEZ, F.; LINARES, M.; COLOMINA, P.; PASTOR, E.; CERVERÓ, A.; PEREZ, A.; PERELLA, M. Dapsone for refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **Br. J. Haematol.**, v.90, p.473-5, 1995.
- 131 LINARES, M.; CERVERÓ, A.; PASTOR, E.; COLOMINA, P. Dapsone for idiopathic thrombocytopenic purpura. **Am. J. Hematol.**, v.46, p.371-2, 1994.
- 132 RADAELLI, F.; CALORI, R.; GOLDANIGA, M.; GUGIARI, E.; LUCIANO, A. Adult refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: can dapsone be proposed as second-line therapy? **Br. J. Haematol.**, v.104, p.641-2, 1999.
- 133 COHEN, H.A.; NUSSINOVITCH, M.; GROSS, S.; HART, J.; FRYDMAN, M. Treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with ascorbate. **Clin. Pediatr. (Phila.)**, v.32, p.300-2, 1993.
- 134 BROX, A.G.; HOWSON-JAN, K.; FAUSER, A.A. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with ascorbate. **Br. J. Haematol.**, v.70, p.341-4, 1988.
- 135 AMENDOLA, G.; CIRILLO, G.; SPEIZE, M.; DI CONCILIO, R.; ROLANDO, P. Treatment of Childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with ascorbate. **Clin. Pediatr. (Phila.)**, v.34, p.268-70, 1995.
- 136 JUBELIRER, S.J. Pilot study of ascorbic acid for the treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura. **Am. J. Hematol.**, v.43, p.44-6, 1993.
- 137 VAN DER BEEK-BOTER, J.W.; VAN OERS, M.H.; VON DEM BORN, A.E.; KLAASSEN, R.J. Ascorbate for the treatment of ITP. **Eur. J. Haematol.**, v.48, p.61-2, 1992.
- 138 VIANELLI, N.; GUGLIOTTA, L.; GIANNI, L.; TURA, S.; Ascorbic acid for the treatment of chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). **Haematologica**, v.77, p.92-3, 1992.
- 139 RAMENGHI, U.; SARACCO, P.; TIMEUS, F.; BERTOLDI, R.; MINIERO, R. Use of ascorbate for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v.13, p.486-7, 1991.

- 140 TOYAMA, K.; OHYASHIKI, K.; NEHSI, Y.; OHYASHIKI, J.H. Ascorbate for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. **Br. J. Haematol.**, v.75, p.623-5, 1990.
- 141 WIN, N.; MATTHEY, F.; DAVIES, S.C. Ascorbate for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. **Br. J. Haematol.**, v.75, p.626, 1990.
- 142 GODEAU, B.; BIERLING, P. Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with ascorbate. **Br. J. Haematol.**, v.75, p.289-90, 1990.
- 143 LAROS, R.K.; PENNER, J.A. "Refractory" thrombocytopenic purpura treated successfully with cyclophosphamide. **J.A.M.A.**, v.215, p.445-9, 1971.
- 144 WEINERMAN, B.; MAXWELL, I.; HRYNIUK, W. Intermittent cyclophosphamide treatment of autoimmune thrombocytopenia. **Can. Med. J.**, v.111, p.1100-2, 1974.
- 145 HUGHES, R.A. Immunological treatment of multiple sclerosis. **J. Neurol.**, v.230, p.73-80, 1983.
- 146 BEN-YEHUDA, O.; TOMER, Y.; SHOEFELD, Y. Advances in therapy of autoimmune diseases. **Semin. Arthritis Rheum.**, v.17, p.206-20, 1988.
- 147 SUN, A.; CHIANG, C.P.; CHIOU, P.S.; WANG, J.T.; LIU, B.Y.; WU, Y.C. Immunomodulation by levamisole in patients with recurrent aphthous ulcers or oral lichen planus. **J. Oral Pathol. Med.**, v.23, p.172-7, 1994.
- 148 KIMBALL, E.S.; SCHNEIDER, C.R.; FISHER, M.C.; CLARK, M.C. Levamisole causes differential cytokine expression by elicited mouse peritoneal macrophages. **J. Leukoc. Biol.**, v.52, p.349-56, 1992.
- 149 STEVENSON, J.C.; GREEN, I.; HAMILTON, J.M.; CALABRO, B.A.A, PARKINSON, D.R.. Levamisole: known effects on the immune system, clinical results, and future applications to the treatment of cancer. **J. Clin. Oncol.**, v.9, p.2052-66, 1991.
- 150 FARGHALI, H.; MASEK, K. Immunopharmacologic agents in the amelioration of hepatic injuries. **Int. J. Immunopharmacol.**, v.20, p.126-39, 1998.

- 151 QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher dose folinic acid of both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. **Lancet**, v.355,p.1588-96, 2000.
- 152 RONGIOLETTI, F.; GHIO, L.; GINECRI, F.; BLEIDL, D.; RINALDI, S.; EDEFONTI, A.; GAMBINI, C.; RIZZONI, G.; REBORA, A. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. **Br. J. Dermatol.**, v.140, p.948-50, 1999.
- 153 DREW, S.I.; CARTER, B.W.; NATHANSON, D.S.; TERASAKI, P.I. Levamisole -associated neutropenia and autoimmune granulocytotoxins. **Ann. Rheum. Dis.**, v.39, p.59-63, 1980.
- 154 BARBANO, G.; GINEVRI, F.; GHIGGERI, G.M.; GUSMANO, R. Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. **Pediatr. Nephrol.**, v.13, p.602-7, 1999.
- 155 BERQUÓ, E.S. SOUZA, J.M.P.; GOTLIEB, S.L.D. **Bioestatística**. 1.ed. São Paulo, Editora Pedagógica e Universitária Ltda., 1981.
- 156 INSEL, P.A. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G., ed: The pharmacological basis of therapeutics. New York, McGraw-Hill, 1995. p.647-9.
- 157 ROSENTHAL, M.; BREYSSE, Y.; DIXON, A.S.; FRANCHIMONT, P.; HUSKISSON, E.C.; SCHIMIDT, K.L.; SHUERMANS, Y.; VEYS, E.; VISCHER, T.L.; JANSSEN, P.A.J.; AMERY, W.K.; BRUGMANS, J.; CREPE, J.; SYMOENS, J.; MACNAIR, A.L. Levamisole and agranulocytosis. **Lancet**, v.1, p.904-5, 1977.