



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA SALOMÉ CAVALEIRO LEITÃO DE CARVALHO

***Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto:
Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
ANA BELA SARMENTO ANTUNES DA CRUZ RIBEIRO
MARTA ISABEL DE CORREIA PEREIRA

MARÇO/2017

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

ÍNDICE

1. ABSTRACT	1
2. RESUMO	3
3. INTRODUÇÃO	5
4. MATERIAIS E MÉTODOS	9
4.1. Revisão bibliográfica	9
4.2. Estudo clínico retrospectivo	9
5. RESULTADOS	12
5.1. Revisão bibliográfica	12
5.1.1. O papel da esplenectomia na terapêutica da TIP	18
5.1.2. Vantagens da esplenectomia	20
5.1.2.1. Eficácia de abordagens terapêuticas subsequentes.....	21
5.1.3. Desvantagens e complicações da esplenectomia	21
5.1.3.1. Complicações	23
5.1.3.1.1. Infeções.....	25
5.1.3.1.2. Complicações vasculares	28
5.1.3.2. Mortalidade	29
5.1.4. Modo de abordagem	32

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

5.1.4.1.	Contagens de plaquetas pré-esplenectomia	32
5.1.4.2.	Laparoscopia versus laparotomia	33
5.1.4.3.	Seguimento	33
5.1.5.	Crítérios de seleção de doentes para esplenectomia	34
5.1.5.1.	Falência da 1ª e 2ª linhas, incluindo esplenectomia	38
5.1.6.	Indicação para esplenectomia segundo as diretrizes internacionais.....	40
5.1.6.1.	Diretrizes da British Society of Haematology (2003)	40
5.1.6.1.2.	Timing para a realização de esplenectomia	41
5.1.6.2.	International Consensus Report (2010)	41
5.1.6.2.1.	Indicação para a realização de esplenectomia	41
5.1.6.2.2.	Timing para a realização de esplenectomia	42
5.1.6.2.3.	Outras recomendações quanto à esplenectomia	42
5.1.6.3.	Diretrizes da American Society of Hematology (2011)	43
5.1.6.3.1.	Indicação para a realização de esplenectomia	43
5.1.6.3.2.	Timing para a realização de esplenectomia	44
5.1.6.3.3.	Outras recomendações quanto à esplenectomia	45
5.1.6.4.	Outras diretrizes	45
5.1.7.	Casos particulares.....	47

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

5.1.7.1. Gravidez	47
5.1.8. O que ainda ficou por esclarecer.....	50
5.2. Estudo epidemiológico	52
5.2.1. Características dos doentes e da abordagem cirúrgica.....	52
5.2.1.1. Dados demográficos	52
5.2.1.2. Via de abordagem.....	54
5.2.1.3. Contagem de plaquetas no pré-operatório imediato	57
5.2.1.4. Tempo de seguimento	60
5.2.2. Resposta à esplenectomia.....	60
5.2.2.1. Contagem de plaquetas no pós-operatório precoce	61
5.2.2.2. Contagem de plaquetas no pós-operatório tardio	63
5.2.2.3. Contagem de plaquetas à data do último contacto	64
5.2.3. Fatores que predizem a resposta à esplenectomia.....	65
5.2.3.1. Via de abordagem cirúrgica	66
5.2.3.2. Género	68
5.2.3.3. Idade à data da esplenectomia	70
5.2.3.4. Contagem de plaquetas pré-operatória imediata	71

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

5.2.3.5.	Linhas terapêuticas prévias e posteriores	74
5.2.4.	Incidência de complicações peri-operatórias	75
6.	DISCUSSÃO.....	77
7.	CONCLUSÃO.....	93
8.	AGRADECIMENTOS	95
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97
10.	ANEXOS.....	113

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sugestão de algoritmo de tratamento da TIP (Ghanima <i>et al.</i> 2012).....	38
Figura 2: Distribuição de esplenectomias por ano	52
Figura 3: Percentagem de doentes por sexo	53
Figura 4: Média e respetivo desvio padrão da idade por sexo dos doentes submetidos a esplenectomia	54
Figura 5: Representação da percentagem de doentes submetidos a esplenectomias de acordo com a via de abordagem cirúrgica	55
Figura 6: Média e respetivo desvio padrão da idade dos doentes com TIP submetidos a esplenectomia de acordo com a via de abordagem cirúrgica	56
Figura 7: Percentagem de doentes por sexo submetidos a cada via de abordagem cirúrgica	56
Figura 8: Percentagem de esplenectomias por abordagem laparoscópica ao longo do tempo	57
Figura 9: Contagem de plaquetas antes da esplenectomia	58
Figura 10: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas antes da esplenectomia por via de abordagem cirúrgica	59
Figura 11: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas antes da esplenectomia por sexo dos doentes.....	60
Figura 12: Gravidade da trombocitopenia antes da esplenectomia por sexo dos doentes	60

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Figura 13: Evolução da média e respetivo desvio-padrão da contagem de plaquetas antes e após a esplenectomia	61
Figura 14: Contagem de plaquetas à data de alta após a esplenectomia	62
Figura 15: Comparação da contagem de plaquetas antes e após a esplenectomia	63
Figura 16: Contagem de plaquetas 3 meses após a esplenectomia	64
Figura 17: Contagem de plaquetas após a esplenectomia à data do último contacto médico	64
Figura 18: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas 3 meses após a esplenectomia por via de abordagem cirúrgica	66
Figura 19: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas à data de alta após a esplenectomia por via de abordagem cirúrgica	67
Figura 20: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas à data do último contacto médico após a esplenectomia por via de abordagem cirúrgica	68
Figura 21: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas à data de alta após a esplenectomia por sexo dos doentes.....	69
Figura 22: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas 3 meses após a esplenectomia por sexo dos doentes.....	69
Figura 23: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas à data de do último contacto médico após a esplenectomia por sexo dos doentes.....	70

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Figura 24: Correlação entre a idade dos doentes à data da esplenectomia e a contagem de plaquetas à data do último contacto médico após a esplenectomia.....	71
Figura 25: Correlação entre a contagem de plaquetas pré-operatória imediata e a contagem de plaquetas à data de alta após a esplenectomia.....	72
Figura 26: Correlação entre a contagem de plaquetas pré-operatória imediata e a contagem de plaquetas 3 meses após a esplenectomia.....	73
Figura 27: Correlação entre a contagem de plaquetas pré-operatória imediata e a contagem de plaquetas à data do último contacto médico após a esplenectomia.....	74
Figura 28: Taxa de complicações peri-operatórias	76

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Opções terapêuticas para o tratamento da TIP (Provan <i>et al.</i> 2010).....	16
Tabela 2: Síntese das principais características da esplenectomia para tratamento da TIP (Ghanima <i>et al.</i> 2012).....	19
Tabela 3: Medidas pré-operatórias e pós-operatórias para prevenir e/ou atenuar complicações associadas à realização de esplenectomia (Ghanima <i>et al.</i> 2012).....	31
Tabela 4: Comparação entre várias guidelines nacionais e internacionais no que diz respeito à realização de esplenectomia para tratamento da TIP (Ghanima <i>et al.</i> 2012).....	45
Tabela 5: Características dos doentes.....	53
Tabela 6: Análise univariada de dois preditores da resposta plaquetária à esplenectomia.	65
Tabela 7: Comparação do outcome da esplenectomia a curto e a longo prazo entre várias publicações..... (anexo em fomato A3)	
Tabela 8: Comparação da morbimortalidade peri-operatória associada à esplenectomia entre várias publicações. (anexo em fomato A3)	
Tabela 9: Comparação da morbimortalidade a longo prazo associada à esplenectomia entre várias publicações..... (anexo em fomato A3)	
Tabela 10: Comparação entre a significância dos fatores preditores da resposta à esplenectomia estudados por várias publicações. (anexo em fomato A3)	

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Tabela 11: Critérios de qualidade de resposta ao tratamento da ITP primária com base nas recomendações do IWG	84
---	----

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

%	Percentagem
10 ⁹ /L	10 ⁹ células (plaquetas) por litro
95% IC	Intervalo de confiança de 95%
σ	Desvio-padrão
♀	Sexo feminino
♂	Sexo masculino
Anti-D	Imunoglobulina anti-D
AR	Ausência de resposta
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ASH	<i>American Society of Hematology</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
AIT	Acidente isquémico transitório
CE	Corticosteroides
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CV	Cardiovascular
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EC	Esplenectomia por via clássica/laparotómica

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

EL	Esplenectomia por via laparoscópica
EPE	Entidade pública empresarial
GI	Gastrointestinal
GU	Genitourinária
HUC	Hospitais da Universidade de Coimbra
IMC	Índice de massa corporal
IVIg	Imunoglobulina intravenosa (do inglês, <i>intravenous immunoglobulin</i>)
IGW	<i>International Working Group</i>
MBE	Medicina Baseada na Evidência
Nº	Número
NE	Não especificado
NS	Não significativo
OR	<i>Odds ratio</i>
p	Valor p ou probabilidade de significância
PTI	“Púrpura trombocitopénica idiopática”, antiga denominação da doença atualmente denominada trombocitopenia imune primária
r	Coefficiente de correlação linear de Pearson
R	Resposta
RC	Resposta completa

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

RR	Risco relativo
SC	Séries de casos
TC	Tomografia computadorizada
TEP	Tromboembolia pulmonar
TIP	Trombocitopenia imune primária
TPO-RAs	Agonistas dos recetores da trombopoietina (do inglês, <i>thrombopoietin-receptor agonists</i>)
TV	Tromboembolismo venoso
TVP	Trombose venosa profunda
Tx	Tratamento

1. ABSTRACT

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired autoimmune disease caused by an accelerated destruction of platelets, predominantly in the spleen. Even though some patients achieve spontaneous remissions, the majority evolves into a chronic form of the disease, with indication for treatment. The difficulty in achieving a lasting success with primary therapeutic options frequently imposes the consideration of secondary options, in which splenectomy assumes a role due to its curative potential in the majority of patients. However, the morbidity and mortality associated with the procedure, the unpredictability of response, and the advent of novel therapeutic agents complicate the development of consensual recommendations among the various international guidelines, casting doubt onto the indication for splenectomy or its postponement.

Consequently, even more than establishing efficacy rates for splenectomy, we need to define its safety profile and find long-term response predictors. To this effect, we performed a systematic review of the literature, and retrospectively analysed all 58 patients with primary ITP who underwent splenectomy between 2006 and 2016 in the largest hospital in the Central Region of Portugal.

One fourth of the splenectomies took place in 2006 and only 37.9% after 2011. In the early post-operative period, only 1.7% of patients presented with a platelet count lower than $30 \times 10^9/L$, while 87.9% presented with a platelet count equal or superior to $100 \times 10^9/L$, this is, show a complete response. On the date of the last medical contact, after a median of 4 years of follow-up, 3.4% of patients presented with a platelet count lower than $30 \times 10^9/L$ and 86.2% presented with a platelet count equal or superior to $100 \times 10^9/L$. The type of surgical procedure, the age on the date of splenectomy and the immediate pre-operative platelet count were significantly associated with the post-splenectomy platelet counts; however, the correlation was only temporarily constant for

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

the immediate pre-operative platelet count. Overall, 12.1% of patients developed peri-operative complications, of a haemorrhagic nature (8.6%) or an infectious nature (3.4%), without any deaths.

Although splenectomy continues to provide a better chance of remission in the long run, the present decrease in its use in patients with TIP is a reality. This change in paradigm is secondary to a better patient selection based on response predictors, such as pre-operative platelet counts or platelet sequestration patterns; to the inevitable associated morbidity, which makes it less attractive; and to the active promotion of novel and alternative therapeutic agents.

Key-words: primary immune thrombocytopenia; splenectomy; efficacy; morbimortality

2. RESUMO

A trombocitopenia imune primária (TIP) é uma doença autoimune adquirida mediada por uma destruição acelerada de plaquetas, predominantemente no baço. Apesar de alguns doentes obterem remissões espontâneas, a maioria evolui para uma forma crónica da doença, com necessidade de tratamento. A dificuldade de alcançar sucesso duradouro com terapêuticas de 1ª linha obriga frequentemente a ponderar opções de 2ª linha, com a esplenectomia em lugar de destaque pelo seu potencial curativo na maioria dos doentes. Contudo, a morbimortalidade implicada, a imprevisibilidade da resposta e o advento de novos agentes complicam a elaboração de recomendações consensuais entre as diferentes diretrizes internacionais, a ponto de presentemente se constatar alguma indecisão quanto à aplicação precoce ou diferimento da esplenectomia.

Consequentemente, mais do que definir taxas de eficácia da esplenectomia, importa delinear o seu perfil de segurança e identificar preditores da resposta a longo prazo. Para tal, procedeu-se a uma revisão da literatura mais recente e analisou-se retrospectivamente a casuística dos 58 doentes com TIP submetidos a esplenectomia entre 2006 e 2016 na maior unidade hospitalar da região Centro do país.

Um quarto das esplenectomias foram realizadas em 2006 e apenas 37.9% a partir de 2011. No pós-operatório precoce apenas 1.7% dos doentes apresentaram contagem de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$, e 87.9% apresentaram contagem de plaquetas igual ou superior a $100 \times 10^9/L$, ou seja, apresentaram uma resposta completa. À data do último contacto médico, após uma mediana de seguimento de 4 anos, 3.4% dos doentes apresentaram contagem de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$, e 86.2% apresentaram contagem de plaquetas igual ou superior a $100 \times 10^9/L$. A via de abordagem, a idade à data da esplenectomia e a contagem de plaquetas pré-operatória imediata

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

correlacionaram-se significativamente com a contagem de plaquetas pós-esplenectomia; no entanto, esta correlação apenas foi temporalmente constante para a contagem de plaquetas pré-operatória imediata. Globalmente, 12.1% dos doentes desenvolveram complicações peri-operatórias, de carácter hemorrágico (8.6%) ou infeccioso (3.4%), sem ocorrência de mortes.

Apesar de a esplenectomia continuar a proporcionar a melhor hipótese de remissão a longo prazo, a diminuição contemporânea da sua taxa de realização em doentes com TIP é uma realidade, sendo esta mudança de paradigma condicionada por uma melhor seleção dos doentes com base em fatores preditores de resposta, como a contagem de plaquetas pré-operatórias ou a determinação do padrão de sequestro das plaquetas; pela inevitável morbilidade associada que a tornam menos atrativa; e pela promoção ativa de novos agentes terapêuticos alternativos.

Palavras-chave: trombocitopenia imune primária; esplenectomia; eficácia; morbimortalidade

3. INTRODUÇÃO

A trombocitopenia imune primária (TIP) é uma doença autoimune¹⁻⁶ adquirida^{1,3} que se caracteriza pela ocorrência de trombocitopenia isolada (contagem de plaquetas no sangue periférico $<100 \times 10^9/L^{1,3-6}$), na ausência de qualquer condição desencadeadora e/ou subjacente^{1,3,4,6}, associada ou não a manifestações hemorrágicas de gravidade variável^{1-3,6} (eventualmente com anemia microcítica hipocrômica^{2,3}), ou, muito raramente, esplenomegalia ligeira^{2,3}. Fisiopatologicamente resulta da produção de autoanticorpos que se ligam a antigénios na superfície das plaquetas e dos seus precursores que condicionam a destruição e *clearance* acelerada de plaquetas normais pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial, predominantemente no baço,²⁻⁵ e comprometem a sua produção³⁻⁵, com o contributo de mecanismos mediados por linfócitos T^{3,5}. Considerando a ausência de parâmetros clínicos específicos ou exames complementares *gold standard*, o diagnóstico é estabelecido mediante a exclusão de causas secundárias de trombocitopenia.^{1-4,6}

Nos adultos, a doença tende a evoluir cronicamente³ (>12 meses¹); no entanto, alguns doentes obtêm remissões espontâneas, mesmo após 12 meses de doença,^{1,3-5} particularmente nos primeiros 6 meses após o diagnóstico,^{1,3,5} e a maioria apresenta um *outcome* favorável associado a poucas admissões hospitalares² e uma mortalidade não muito significativa^{2,4}. Portanto, de forma geral, o tratamento apenas está indicado em doentes que apresentem manifestações hemorrágicas ou um elevado risco hemorrágico,^{5,6} sugerido pela contagem de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$ (de acordo com as diretrizes do *International Working Group [IWG]*¹)^{3,4,6} ou fatores individuais¹⁻⁶, dos quais o principal é a idade avançada⁴.

Os corticosteroides constituem a terapêutica de 1ª linha *gold-standard*.^{2-4,6} Alternativamente, a imunoglobulina intravenosa e a imunoglobulina anti-D são também sugeridas como opções

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

terapêuticas de 1ª linha nas diretrizes mais recentes^{3,4,6}, particularmente quando a administração de corticosteroides é contraindicada^{3,4}.

Infelizmente, a maioria dos doentes inicialmente tratados vão necessitar de tratamento adicional,^{2,3,5,6} pelo que frequentemente importa considerar a extensa lista de opções terapêuticas de 2ª linha, que inclui, para além da esplenectomia,¹⁻⁶ que foi durante décadas considerada o *gold-standard*,⁵ vários agentes imunossuppressores convencionais (azatioprina,^{2-4,6} ciclosporina A,^{2-4,6} ciclofosfamida,²⁻⁴ danazol,^{2-4,6} dapsona,^{2-4,6} micofenolato de mofetil^{3,4,6}, alcaloides da vinca^{2-4,6}) e dois agentes relativamente novos, os anticorpos monoclonais anti-CD20 (rituximab) e os agonistas dos recetores da trombopoietina (TPO-RAs) (romiplostim e eltrombopag), que recentemente entraram na prática clínica regular⁴⁻⁶.

Antes da introdução da corticoterapia, em 1950, a esplenectomia já tinha indicação terapêutica na TIP² e, presentemente, continua a ser a opção que oferece as melhores taxas de resposta sustentada,¹⁻⁶ com potencial curativo em mais de 60% dos casos^{1,3,5-19}. Todavia, a esplenectomia é um procedimento invasivo, que está associado a morbimortalidade a curto prazo, essencialmente inerente à ocorrência de complicações peri-operatórias (infeção, hemorragia ou fenómenos tromboembólicos), e a longo prazo, particularmente pela ocorrência de sépsis desencadeada por bactérias capsuladas ou de complicações vasculares (tromboembolismo ou aterosclerose).²⁻⁵ A dificuldade de previsão da resposta à esplenectomia é outra desvantagem desta abordagem,^{2,3,5} ainda que vários indicadores tenham vindo a ser propostos, nomeadamente a idade,⁵ a resposta aos agentes de 1ª linha (corticosteroides e/ou imunoglobulina intravenosa)^{2,3,5} e, em posição de destaque, a avaliação do padrão de distribuição de plaquetas autólogas marcadas com índio-111^{2,3,5}.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Atendendo ao conflito entre os prós e contras da esplenectomia, a indicação desta abordagem difere consoante as diretrizes orientadoras, ainda que seja consensual a sua recomendação como opção terapêutica de 2ª linha.²⁻⁴ Enquanto o *International Consensus Report*, publicado em 2010, recomenda a realização de esplenectomia com o mesmo grau de preferência das outras opções terapêuticas de 2ª linha,³ na mais recente atualização das diretrizes da *American Society of Hematology* (ASH), publicada em 2011, é atribuído o maior grau de recomendação à esplenectomia, superando a recomendação do rituximab e TPO-RAs⁴. Quanto ao momento para a realização da esplenectomia o *International Consensus Report*,³ posteriormente citado pelas diretrizes da ASH,⁴ propõe o diferimento por um período de pelo menos 6 meses após o diagnóstico. Para além de elaborarem outras recomendações práticas quanto aos cuidados pré e pós-operatórios, incluindo a vacinação regular,²⁻⁴ estas diretrizes, em particular as da ASH, sugerem indiferença pela via de abordagem cirúrgica preferida, considerando a ausência de diferença significativa das taxas de eficácia⁴, ainda que a esplenectomia laparoscópica tenha vindo a constituir a via de abordagem *gold-standard* pelos benefícios estéticos e na recuperação pós-operatória⁵.

Seria expectável constatar-se uma tendência para a evicção ou diferimento da realização de esplenectomia, quer por parte dos doentes, quer por parte dos médicos, considerando o advento de novos agentes terapêuticos, a consciencialização para a ocorrência de remissões tardias, o envelhecimento da população e a difusão da informação, o que de facto se verificou, particularmente na primeira década do século XXI^{1,5,20}. No entanto, apesar de presentemente se reconhecer uma diminuição da taxa de realização da esplenectomia, esta permanece significativa ao longo do tempo, considerando a aplicação desta abordagem numa 3ª linha terapêutica.¹⁸

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

A esplenectomia na TIP, apesar de constituir um tema pouco original, não peca pela falta de atualidade e carece de evidência que sirva de base ao consenso, particularmente quanto à indicação terapêutica desta abordagem. Assim, com este estudo procura providenciar-se mais alguma evidência que auxilie a tomada de decisões por parte dos médicos, ou mesmo a elaboração de novas diretrizes, ao mesmo tempo que se apresenta a realidade desta prática num país do Sul da Europa, contrapondo-a às principais realidades já nossas conhecidas dos países do Norte da Europa e Estados Unidos da América.

O principal objetivo deste trabalho remete, então, para o estudo da eficácia e segurança a curto e longo prazo da esplenectomia em doentes adultos com TIP; no entanto, outras questões preenchem a agenda deste trabalho, tais como a evolução do paradigma da realização da esplenectomia no adulto nos últimos 10 anos, e a influência de fatores como a idade ou a contagem de plaquetas prévia à cirurgia no *outcome* destes doentes.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Revisão bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada acedendo à base de dados MEDLINE, por intermédio da PubMed. Introduziram-se os termos MeSH “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic” e “Splenectomy” inicialmente isoladamente, e depois em associação, sempre restringindo os conceitos ao tópico principal. Uma vez restrita a pesquisa aos artigos com resumo disponível e acesso ao texto completo, foram triados aqueles redigidos em inglês, espanhol ou português e que remetesse para séries de indivíduos adultos (≥ 19 anos, de acordo com o filtro proposto pela PubMed), excluindo publicações que remetesse exclusivamente para casos de idade pediátrica; foi dada primazia aos artigos publicados mais recentemente.

4.2. Estudo clínico retrospectivo

Identificaram-se os doentes com o diagnóstico de TIP que tenham realizado esplenectomia nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE (CHUC, EPE), entre 01 de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2016, através da pesquisa das notas de Alta de internamento emitidas nesse intervalo de tempo usando os termos Booleanos: “*Esplenectomia*” E (“*PTI*” OU “*TIP*” OU “*Trombocitopenia*” OU “*Trombopenia*” OU “*Púrpura*” OU “*Purpura*”).

Os diagnósticos foram confirmados através da consulta do processo clínico dos doentes, nomeadamente mediante a exploração das notas de alta de internamento, das descrições dos procedimentos cirúrgicos, dos relatórios da anatomia patológica, dos resultados de patologia clínica e do histórico do doente. Foram critérios de exclusão: 1) a realização de esplenectomia por outra indicação primária aparte da TIP (não obstante a possível coexistência do diagnóstico); e 2) a

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

incompatibilidade do relatório anatomopatológico com o diagnóstico de TIP, que permanece como um diagnóstico de exclusão estabelecido na ausência de causas secundárias de trombocitopenia.

Considerando que, até fevereiro de 2011, o Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC) apenas realizava o acompanhamento de crianças até aos 12 anos e 11 meses, os HUC prestaram atividade assistencial até então aos adolescentes com idades compreendidas entre os 13 anos e 0 dias e os 17 anos e 11 meses. A partir de março de 2011, coincidindo com a fusão das instituições hospitalares de Coimbra, o HPC, do CHUC, EPE, passou a realizar o acompanhamento de adolescentes até aos 17 anos e 11 meses, e os HUC, do CHUC, EPE, passaram a realizar apenas o acompanhamento de adultos a partir dos 18 anos e 0 dias. Assim, este estudo incluiu doentes com idade ≥ 13 anos submetidos a esplenectomia nos HUC, do CHUC, EPE, entre janeiro de 2006 e fevereiro de 2011, e doentes com idade ≥ 18 anos submetidos a esplenectomia na mesma instituição, entre março de 2011 e dezembro de 2016.

Foram consultados aprofundadamente os processos clínicos dos doentes selecionados para inclusão no estudo, recolhendo-se sistematicamente os dados demográficos; as datas de nascimento, de realização de esplenectomia e do último contacto médico; os valores absolutos das contagens de plaquetas no sangue periférico no pré-operatório imediato, no pós-operatório precoce (à data de alta), no pós-operatório tardio (3 meses depois) e à data do último contacto médico; as complicações peri-operatórias (intra-operatórias ou pós-operatórias imediatas); e o número de linhas terapêuticas prévias à esplenectomia e posteriores à esplenectomia.

Nos doentes selecionados que não apresentavam registo do valor de contagem de plaquetas decorridos cerca de 3 meses após a realização da esplenectomia, optou por considerar-se a determinação da contagem de plaquetas constante no processo do doente mais próxima desse intervalo temporal.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Para a análise quantitativa dos dados recolhidos foram aplicados os testes estatísticos adequados à natureza das variáveis, com recurso a *software* especializado (STATA 12.0), considerando como estatisticamente significativo o valor de $p < 0.05$.

5. RESULTADOS

5.1. Revisão bibliográfica

Conforme previamente estabelecemos, a trombocitopenia imune é uma doença autoimune adquirida que se caracteriza pela ocorrência de trombocitopenia isolada persistente, com contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$, que resulta da destruição e *clearance* acelerada de plaquetas revestidas de anticorpos por macrófagos tecidulares, predominantemente no baço.^{1,3-5,21}

A TIP nos adultos, ao contrário da mesma doença nas crianças²², tem tipicamente um início insidioso sem contexto de doença (viral ou outra) anterior^{2,3}, evolui habitualmente para a cronicidade³ e é caracteristicamente uma doença marcada pela ocorrência de recaídas e remissões ao longo de vários anos^{4,23}. E, de facto, alguns adultos diagnosticados com TIP, melhoram espontaneamente.^{4,5,24} Todavia, a ocorrência de remissões espontâneas em adultos com TIP é muito menos comum do que em crianças.⁴ Num estudo publicado em 2001,²⁵ que incluiu 152 doentes adultos com TIP que foram abordados de forma sistemática e seguidos desde o diagnóstico por um período de 10 anos, os autores analisaram a história natural da doença em causa.² Durante os primeiros 2 anos após o diagnóstico a maioria dos doentes (93%) apresentou contagem de plaquetas $> 30 \times 10^9/L$.^{2,25} Ao fim desses 2 anos o estudo passou a contemplar apenas 134 doentes com diagnóstico definitivo de TIP, e desses: 85% mantiveram contagem de plaquetas $> 30 \times 10^9/L$ após a descontinuação de todos os agentes terapêuticos e apresentaram uma taxa de mortalidade a longo-prazo idêntica à da população geral; 6% mantiveram contagem de plaquetas $> 30 \times 10^9/L$ enquanto faziam um esquema terapêutico de manutenção e apresentaram uma taxa de mortalidade ligeiramente superior à da população geral; e 9%, todos com trombocitopenia severa desde a apresentação (portanto, com contagem de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$), tinham uma forma refratária de TIP e apresentaram um risco relativo (RR) de mortalidade de 4.2 (com um intervalo de confiança

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

de 95% [95% IC] de 1.7-10.0).^{2,25} Este estudo conclui que a maioria dos adultos com TIP tem um bom *outcome* associado a poucas admissões hospitalares e uma mortalidade não muito significativa.^{2,25}

De facto, os *outcomes* da TIP parecem estar a melhorar: as diretrizes originais da ASH²⁶ reportam uma taxa de mortalidade de 2.1% entre 1928 e 1989 em doentes recém-diagnosticados com TIP, enquanto entre 1973 e 2004 há registo de uma taxa de mortalidade de 0.8% neste mesmo grupo de doentes.^{4,23,25,27-35} No entanto, a mortalidade associada à TIP crónica não parece ter seguido a mesma tendência, com os estudos mais recentes a reportar uma taxa de mortalidade de 6.6%, comparativamente com as diretrizes originais da ASH²⁶ que reportam uma taxa de mortalidade de 5.4%.⁴

Neste contexto, deve optar-se por uma política de aplicar medidas terapêuticas apenas quando absolutamente necessário, por forma a minimizar os riscos de infeção associados aos agentes imunossupressores, e reservar o tratamento para aqueles doentes que efetivamente precisam, como por exemplo os doentes com formas severas sintomáticas de TIP.² A verdade é que não existem estudos randomizados que comparem a ausência de tratamento com a aplicação das principais opções terapêuticas de 1ª linha (corticosteroides ou imunoglobulina intravenosa).²

Geralmente o tratamento está indicado apenas em doentes que estão a sangrar ou que têm risco elevado de hemorragia, sugerido por uma contagem de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$, que habitualmente é o valor utilizado como marcador clínico indireto de risco hemorrágico³⁶⁻³⁸ e recomendado pelas diretrizes do IWG e pelas diretrizes da ASH publicadas em 2011.^{1,4,5} Já nas diretrizes da *British Society of Haematology*,² publicadas em 2003, doentes com TIP que não apresentem sintomas ou sinais ou que têm contagem de plaquetas superiores a $30 \times 10^9/L$ também não possuem indicação para tratamento.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

De facto, os dados observacionais de coortes de doentes com TIP sugerem que o risco de hemorragia aumenta para contagens de plaquetas inferiores a 20 ou 30 x 10⁹/L, mas não é ainda claro se oferecer tratamento a todos os doentes com TIP dentro desses valores resulta numa diminuição da ocorrência de hemorragia.⁴ Raramente está indicado o tratamento de doentes com contagem de plaquetas acima de 30 x 10⁹/L², ou mesmo acima de 50 x 10⁹/L³, exceto na presença de: hemorragia desencadeada por disfunção plaquetária ou outros distúrbios da hemostase³; trauma^{3,5}; procedimentos que predisponham à ocorrência de hemorragia, como cirurgia, extração dentária ou parto^{2,3}; comorbilidades comprovadamente promotoras de hemorragia^{3,5}; terapêutica obrigatória com anticoagulantes³; ou profissão ou estilo de vida que predispõe à ocorrência de traumatismos^{3,5}. Portanto, valores limiares mais baixos (10-20 x 10⁹/L) ou mais altos (50 x 10⁹/L) podem estar indicados consoante a presença destes fatores, sendo que todos devem ser ponderados em conjunto com os benefícios prováveis dos tratamentos e o seu risco de efeitos secundários.^{5,39}

Na verdade, embora as diretrizes mais recentes da ASH⁴ reconheçam a inexistência de evidência que permita definir um limite mínimo de contagem de plaquetas ou uma idade específica a partir dos quais um doente com uma apresentação típica de TIP deve ser tratado, reconhecem também a inexistência de evidência que contraindique a abordagem da grande maioria dos clínicos que aplicam o limiar de < 30 x 10⁹/L plaquetas como *trigger* para iniciar o tratamento.

A decisão de tratar deve ainda basear-se em vários aspetos individuais do doente²⁻⁴ que, para além da apresentação clínica (assintomático *versus* sintomático)², da severidade da hemorragia^{3,4} ou do risco de hemorragia (histórico de episódios anteriores de hemorragia; fatores de risco para hemorragia concomitantes, como a idade e algumas comorbilidades [*e.g.* hipertensão])^{3,4}, incluem também: o estilo de vida e o nível de atividade física do doente (*e.g.* se pratica desportos de contacto)^{3,4}; a tolerância do doente aos potenciais efeitos secundários e às complicações de

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

terapêuticas específicas^{3,4}; a realização de potenciais intervenções que possam desencadear hemorragia (*e.g.* cirurgia, cirurgia oral, gravidez/parto)^{2,3}; a necessidade de fazer medicação não dirigida à TIP que introduza risco hemorrágico³; a acessibilidade aos cuidados de saúde³; as preferências^{3,4}, as expectativas³ e a preocupação e ansiedade³ do doente relativamente às consequências da doença e do seu tratamento.^{23,25,27-35,40}

O envelhecimento foi considerado um dos principais fatores de risco para a ocorrência de hemorragia; por exemplo, um estudo estimou que doentes com idade superior a 60 anos com uma contagem de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$ têm um risco de hemorragia fatal aos 5 anos de 48%, enquanto os doentes com idade inferior a 40 anos apresentam um risco de apenas 2.2%.^{4,28} Outro estudo, mais antigo, também já concluía que doentes com mais de 60 anos de idade e aqueles com história prévia de hemorragia têm maior risco de hemorragia.^{3,41} Portanto doentes mais velhos com contagens de plaquetas inferiores a $30 \times 10^9/L$ apresentam um risco muito elevado de hemorragia.⁴ Mulheres com TIP crónica podem ter fluxos menstruais muito abundantes que interferem com as suas atividades de vida diárias ou desencadeiam uma anemia por défice de ferro, pelo que qualquer um destes achados pode também influenciar a decisão de tratar.⁴

Sendo necessário iniciar uma estratégia terapêutica dirigida à TIP baseada na evidência, esta deve ser adaptada ao doente individual²⁻⁴, tendo em consideração vários aspetos como a presença e a severidade da hemorragia, a rapidez da elevação desejada da contagem de plaquetas, a probabilidade e a demora da resposta à terapêutica, os custos financeiros, a duração e a inconveniência do tratamento, os possíveis efeitos secundários da terapêutica e o impacto do tratamento na qualidade de vida.⁴ Este último aspeto assume cada vez mais importância para os doentes e para os médicos.^{4,39} Para além dos recursos financeiros do doente individual, o orçamento

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

do sistema de saúde financiado pelo estado também pode ter um impacto significativo na escolha do tratamento.³

Atualmente está disponível cada vez mais informação baseada em estudos randomizados controlados sobre as novas terapêuticas para a TIP; no entanto, apenas um número limitado de estudos randomizados controlados foram realizados em adultos aplicando as terapêuticas convencionais dirigidas à TIP.³ Da mesma forma, os critérios para avaliar a taxa de resposta variam entre os estudos, o que também dificulta a comparação direta entre as taxas de resposta obtidas individualmente para cada opção terapêutica.³

Na Tabela 1 apresenta-se uma lista das opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da TIP, distribuídas de acordo com a sua indicação terapêutica mais frequente.

Tabela 1: Opções terapêuticas para o tratamento da TIP.

Situação clínica	Opção terapêutica
1ª linha (tratamento inicial de doentes recém diagnosticados com TIP)	Corticosteroides: <ul style="list-style-type: none">• Dexametasona,• Metilprednisolona,• Prednis(ol)ona Imunoglobulina anti-D Imunoglobulina intravenosa
2ª linha	Alcaloides da vinca Azatioprina Ciclosporina A Ciclofosfamida Danazol Dapsona Esplenectomia Micofenolato de mofetil

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

	Rituximab
	TPO-RAs
	Categoria A: opções terapêuticas com evidência suficiente
	TPO-RAs
	Categoria B: opções terapêuticas com evidência muito reduzida com potencial para toxicidade considerável
Tratamento de doentes em que falharam as terapêuticas de 1 ^a e 2 ^a linha	Associação de terapêuticas de 1 ^a e 2 ^a linha
	Campath-1H
	Quimioterapia combinada
	Transplante de células estaminais hematopoiéticas

As opções terapêuticas estão listadas por ordem alfabética, por forma a não dar a entender uma ordem de preferência.

TPO-RAs: agonistas dos recetores da trombopoietina

Adaptado da Tabela 3 de Provan *et al.* 2010.³

A percentagem de doentes que não respondem adequadamente a terapêuticas de 1^a linha ou que necessitam de esquemas terapêuticos com doses excessivamente elevadas de corticosteroides para garantir a manutenção de contagens de plaquetas seguras, antigamente considerados doentes com TIP crónica refratária², varia de 11%²⁵ a 35%⁴². Assim, para além da esplenectomia, um grande número de fármacos tem sido usado como terapêutica de 2^a linha na TIP com taxas de sucesso variáveis², sendo que o objetivo principal do tratamento de 2^a linha é alcançar um aumento sustentado da contagem de plaquetas que seja considerado hemostático para o doente individual³.

Na ausência de diretrizes internacionais claras, os clínicos são obrigados a decidir de forma individual a respeito das terapêuticas de 2^a linha com base na história hemorrágica, nas comorbilidades, nas expectativas e na *compliance* do doente³, bem como na idade do doente, na severidade da apresentação, na contagem de plaquetas, na história natural da doença (se é

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

primariamente refratária às terapêuticas e 1ª linha ou se sofreu uma recidiva) e na duração temporal decorrida até à recidiva.² De qualquer forma, a necessidade efetiva de tratar deve ser sempre considerada ponderando os riscos e os efeitos secundários do tratamento *versus* os riscos da ausência de tratamento.²

As recomendações da ASH⁴ a respeito da terapêutica mais apropriada para os doentes que não respondem ou que recidivam após terapêutica inicial com corticosteroides foram as que sofreram as principais alterações comparativamente com a diretrizes de 1996, uma vez que, entretanto, foram desenvolvidos novos agentes terapêuticos muito significativos. Diretrizes mais antigas, como as da *British Society of Haematology*,² para além de ainda não incluírem nas opções terapêuticas de 2ª linha os novos agentes rituximab e TPO-RAs, ou outros agentes como o micofenolato de mofetil, consideram os corticosteroides orais em doses elevadas, a imunoglobulina intravenosa em doses elevadas e a imunoglobulina intravenosa anti-D (previamente abordados no contexto das opções terapêuticas de 1ª linha) como opções terapêuticas de 2ª linha, assim como, eventualmente, a quimioterapia de combinação, que as diretrizes mais recentes^{3,4} incluem no grupo das terapêuticas de 3ª linha, não sendo por isso a sua abordagem relevante para o estudo em causa.

5.1.1. O papel da esplenectomia na terapêutica da TIP

A esplenectomia já é utilizada na TIP há muitos anos, antes até da introdução da corticoterapia em 1950,^{26,43} com o objetivo de prolongar a sobrevivência das plaquetas revestidas por anticorpos.² Apesar de ser muitas vezes citada como uma opção terapêutica de 1ª linha, atualmente a esplenectomia apenas excecionalmente é aplicada tão precocemente.² Esta abordagem deve ser, sim, considerada uma opção terapêutica de 2ª linha e a verdade é que, durante décadas, apontada como o tratamento *gold-standard* de 2ª linha em adultos com TIP.⁵ De facto, muitos

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

autores têm vindo a defender que doentes que não respondem ao tratamento com corticosteroides, ou que necessitam de doses inaceitavelmente elevadas destes agentes, devem ser considerados para a realização de esplenectomia.^{2,42}

A Tabela 2 resume as principais características da esplenectomia como opção terapêutica na TIP.

Tabela 2: Síntese das principais características da esplenectomia para tratamento da TIP.

ESPLENECTOMIA	
Eficácia e predição da resposta à terapêutica	Taxa de cura mais alta; resposta a curto prazo de 80% e resposta a longo-prazo de 60 a 70% aos 5-10 anos Resposta difícil de prever
Segurança	Mortalidade e morbilidade relacionada com a cirurgia (hemorragia, infeções, trombose); risco permanente de infeção generalizada Possíveis efeitos secundários: trombose venosa, hipertensão pulmonar, aterosclerose, demência
Contraindicações	Doentes com comorbilidades que aumentam o risco de complicações Relativas: doentes idosos com mais de 60-70 anos devido à elevada taxa de complicações e menor resposta; doentes com imunodeficiência e TIP secundária (<i>e.g.</i> CVID, hepatite C, neutropenia, possivelmente lúpus eritematoso sistémico)
Modo de aplicação e <i>follow-up</i>	Procedimento invasivo geralmente realizado por via laparoscópica que requer preparação e cuidados pré-operatórios e pós-operatórios e vacinação regular
Grau de recomendação segundo as diretrizes da ASH (2011)	Tratamento bem estabelecido para a TIP ASH: maior grau de recomendação após falência dos fármacos corticosteroides

TIP: Trombocitopenia Imune Primária; CVID: Imunodeficiência Comum Variável; ASH: *American Society of Hematology*

Adaptado da Tabela 2 de Ghanima *et al.* 2012.⁵

5.1.2. Vantagens da esplenectomia

A esplenectomia continua a ser a opção terapêutica que oferece as melhores taxas de cura.⁵ Esta capacidade curativa resulta da remoção do local primário de destruição das plaquetas e da remoção de um importante local de produção de anticorpos antiplaquetários numa grande proporção de doentes.⁵ Todavia, este procedimento não é estritamente “curativo” já que, apesar de permitir a remoção do efector da destruição plaquetária, o mecanismo de opsonização das plaquetas é preservado.²

As contagens de plaquetas aumentam rapidamente após esplenectomia em 80 a 85% dos doentes e, apesar de uma percentagem desses doentes recidivar, especialmente nos primeiros 2 anos após a esplenectomia, a maioria, entre 60 a 65% dos doentes submetidos a esplenectomia, permanece em remissão completa 5 a 10 anos após a esplenectomia sem qualquer terapêutica adicional.^{3,5,7,8,44} Uma revisão sistemática, publicada em 2009,⁹ de 23 artigos e 1223 doentes submetidos a esplenectomia por via laparoscópica reporta taxas de sucesso ainda mais elevadas: 72% dos doentes não sofreram qualquer recidiva num período de 5 anos após a esplenectomia.⁵ Portanto, a resposta à esplenectomia é geralmente sustentada sem necessidade de medidas terapêuticas adicionais.²

Na revisão sistemática de 2004⁷ de 135 séries de casos clínicos, publicados entre 1966 e 2004, com um período de seguimento de 1 a 153 meses (mediana de 28 meses), há registo de uma taxa de resposta completa de 66%.^{3,5} Portanto, cerca de dois terços dos doentes com TIP que são submetidos a esplenectomia vão alcançar contagens de plaquetas dentro dos limites normais.² Adicionalmente, muitos dos doentes que não apresentam uma resposta completa podem ainda esperar alguma melhoria da contagem de plaquetas (*p.e.* resposta parcial) ou apenas uma elevação transitória da mesma (resposta transitória).^{2,3,26,45}

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Assim, apenas cerca de 14% dos doentes não respondem e, aproximadamente, 20% dos doentes que respondem a esta opção terapêutica apresentam recidivas semanas, meses ou anos depois.^{3,44}

5.1.2.1. Eficácia de abordagens terapêuticas subsequentes

O insucesso terapêutico da esplenectomia não compromete a resposta dos doentes à maioria das outras opções terapêuticas utilizadas subsequentemente.⁵ Apenas a imunoglobulina intravenosa anti-D⁴⁶ e, possivelmente, a dapsona, são menos eficazes após esplenectomia.⁵

Nos casos de recidiva após esplenectomia pode retomar-se a terapêutica médica com corticosteroides em doses inferiores às utilizadas previamente³⁸; contudo, este facto permanece por comprovar mediante evidências mais robustas.⁵ Os TPO-RAs (romiplostim e eltrombopag) ou o rituximab são igualmente eficazes em doentes esplenectomizados e doentes não esplenectomizados,⁴⁷⁻⁴⁹ sendo recomendados pelo *International Consensus Report*.³ Outras opções terapêuticas que têm sido aplicadas nestes casos como último recurso incluem: a quimioterapia de combinação, o campath-1H e o transplante de células estaminais hematopoiéticas,⁵⁰ ainda que a sua indicação careça de estudos consistentes.^{2,3}

5.1.3. Desvantagens e complicações da esplenectomia

A esplenectomia é um procedimento irreversível, em que se remove um órgão, à partida saudável, o que leva, conseqüentemente, à perda de múltiplas funções hematológicas e imunológicas, como a remoção do sangue de glóbulos vermelhos anómalos ou senescentes, de partículas celulares e de microrganismos, e a produção de anticorpos contra antigénios presentes no sangue.⁵

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

A resposta à esplenectomia não pode ser prevista com base em critérios clínicos facilmente acessíveis, com exceção da idade “avançada”, relação esta que não está bem estabelecida.^{5,7} Por outro lado, também não existe nenhum teste amplamente reconhecido capaz de prever a resposta de cada doente à esplenectomia.³ De qualquer forma, vários indicadores da resposta mais provável à realização de esplenectomia têm sido estudados, incluindo a qualidade da resposta aos corticoides orais, a qualidade da resposta a doses elevadas da imunoglobulina intravenosa e a avaliação do padrão de distribuição de plaquetas autólogas marcadas com índio-111.²

A resposta à administração prévia de corticoides orais^{2,3,5} ou de imunoglobulina intravenosa em doses elevadas^{3,5,51,52} apresenta um baixo valor preditivo. No entanto, em duas pequenas séries^{51,53} a resposta a doses elevadas da imunoglobulina intravenosa correlacionou-se bem com a resposta à realização de esplenectomia.²

Até à data, a avaliação do padrão de distribuição de plaquetas autólogas marcadas com índio radioativo parece ser o teste preditor da resposta à esplenectomia mais sensível.^{2,3,54,55} Num estudo em que foram utilizadas plaquetas autólogas marcadas com índio radioativo em 528 doentes, aproximadamente 90% dos doentes (96% dos doentes com idades compreendidas entre 5 e 30 anos e 91% dos doentes com idades superiores a 30 anos) respondem à realização de esplenectomia quando este teste revela que a destruição das plaquetas ocorre a nível do baço^{2,3}; em contrapartida, quando este teste revela que a destruição das plaquetas ocorre a nível hepático ou com um padrão de distribuição difuso (“misto”: esplénico e hepático), 92% dos doentes não conseguem normalizar a sua contagem de plaquetas ou apresentam apenas respostas incompletas à realização de esplenectomia^{2,54}.

Numa revisão retrospectiva relativamente recente dos estudos no âmbito do teste de sequestro de plaquetas autólogas marcadas com índio-111, publicada em 2010,⁵⁶ a taxa de resposta completa

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

após a realização de esplenectomia (duração mediana de seguimento de 3.8 anos) foi de 87% em doentes que apresentavam um sequestro das plaquetas predominantemente a nível do baço, em oposição à taxa de resposta de 35% naqueles doentes que apresentavam um sequestro das plaquetas “misto” ou predominantemente a nível do fígado (*odds ratio* [OR] de 5.39; 95% IC, 1.3-21.6).⁵ Todavia, permanecem por realizar estudos confirmatórios, sendo as principais limitações deste teste a disponibilidade limitada e a dificuldade técnica.^{5,57}

Em suma, a avaliação do padrão de distribuição de plaquetas autólogas marcadas com índio radioativo parece oferecer evidência objetiva quanto à probabilidade da resposta à realização de esplenectomia.² Portanto, apesar de, atualmente, a aplicação deste teste estar limitada a alguns centros de investigação³, se este se tornar mais amplamente disponível, de acordo com as diretrizes da *British Society of Haematology*² e o *International Consensus Report*,³ a sua aplicação pode ser útil antes da realização de esplenectomia.

5.1.3.1. Complicações

A esplenectomia é um procedimento invasivo que está associado a complicações a curto-prazo, essencialmente relacionadas com a anestesia geral e a cirurgia em si, e complicações a longo-prazo relacionadas com a perda das funções do baço.⁵

As taxas de complicações reportadas variam consideravelmente.^{3,7,25,44,58} Os primeiros estudos neste âmbito reportam taxas de complicações de cerca de 22%.² Dois estudos retrospectivos relativamente antigos, publicados em 1989 e 1993 e citados pelas diretrizes da *British Society of Haematology*, que incluíram 48 doentes de um hospital neozelandês e 72 doentes com TIP de um hospital francês, reportam taxas de morbidade pós-operatória de 15 e 7% respetivamente.² Já o

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

estudo prospetivo publicado em 2001 previamente citado²⁵ reporta uma taxa de complicações pós-operatórias precoces mais elevada, de 26%; portanto, cerca de um quarto dos doentes no pós-operatório imediato desenvolveram embolias pulmonares, hemorragia intra-abdominal, hematomas da parede abdominal, sépsis por bactérias Gram-negativas e outras complicações; e uma taxa de complicações tardias de cerca de 5%.²

Numa revisão sistemática, publicada em 2004,⁷ foi reportada uma taxa de complicações nos primeiros 30 dias após a realização de esplenectomia por via aberta de 12.9% e uma taxa de complicações nos primeiros 30 dias após a realização de esplenectomia por via laparoscópica inferior, mas ainda assim de 9.6%.^{3,5} De qualquer forma, quer na abordagem aberta, quer na abordagem laparoscópica, a contagem de plaquetas deve ser elevada a valores pré-operatórios superiores a $20 \times 10^9/L$, segundo Ghanima *et al.* 2012, a fim de prevenir complicações, como se discutirá mais à frente.^{5,59}

As principais complicações peri-operatórias da esplenectomia são a ocorrência de infeção, de hemorragia ou de fenómenos tromboembólicos, enquanto as suas complicações a longo prazo incluem a ocorrência de sépsis desencadeada por bactérias capsuladas e, novamente, eventos trombóticos.^{3-5,7} Outras complicações que devem ser discutidas com o doente ao obter o seu consentimento para a realização do procedimento cirúrgico incluem: a necessidade de transfusões, a formação de hérnias, a ocorrência de paralisias nervosas e a formação de aderências abdominais que podem resultar em suboclusão ou oclusão intestinal.^{4,25} Um período de hospitalização prolongado, a readmissão hospitalar e a necessidade de uma intervenção adicional podem também ser consequências negativas desta opção terapêutica.^{3,7}

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

5.1.3.1.1. Infecções

Há muito que se sabe, pelo menos desde 1952, que os indivíduos esplenectomizados têm um risco acrescido de infeções potencialmente fatais.^{5,60} Em particular, estes doentes apresentam para o resto da sua vida o risco de virem a desenvolver infeções graves provocadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, e *Haemophilus influenzae*.^{3,61,62}

Um estudo de coorte dinamarquês,⁶⁰ que compara a taxa de ocorrência de sépsis em indivíduos com TIP esplenectomizados com a sua ocorrência na população geral, calcula um RR 14 vezes superior durante o primeiro ano após a esplenectomia e um RR 4 vezes superior após este primeiro ano.⁵ Todavia, quando comparados os indivíduos com TIP esplenectomizados com os indivíduos também com TIP embora não esplenectomizados o acréscimo no risco de sépsis apenas se verifica durante os primeiros 90 dias após a esplenectomia.^{5,60} Neste mesmo estudo,⁶⁰ curiosamente, os microrganismos entéricos foram a causa predominante de bacteriémia, precoce e tardia, pós-esplenectomia; as bactérias encapsuladas, como o *pneumococcus*, o *meningococcus* e o *Haemophilus influenzae*, foram apenas raramente identificadas como agentes patogénicos na coorte de doentes esplenectomizados, provavelmente como resultado da vacinação abrangente e da intervenção precoce com antibióticos.⁵ Dever-se-á destacar que dois estudos italianos,^{8,23} que incluíram 612 doentes com TIP esplenectomizados, não evidenciaram qualquer acréscimo de mortalidade relacionada com a ocorrência de sépsis.⁵

A educação persistente dos doentes a respeito do risco de infeção pós-esplenectomia é essencial^{3,5}, uma vez que a rara ocorrência desta complicação predispõe à fraca adesão terapêutica⁵. Deve ensinar-se aos doentes como proceder em caso de febre ($>38^{\circ}\text{C}^3$) após a realização da esplenectomia, nomeadamente mediante a administração precoce de antibioterapia oral^{2,3,5} com espectro de ação que inclua os microrganismos *S. pneumoniae* e *H. influenzae* (amoxicilina + ácido

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

clavulânico, cefuroxima axetil ou levofloxacina)⁵ e a deslocação imediata até um hospital para avaliação^{3,5} e realização de antibioterapia intravenosa, se indicado⁵. Portanto, uma política prática é que os doentes tenham em sua posse antibióticos de largo espectro (e.g. penicilina V potássica, eritromicina ou levofloxacina) no seu local de residência para auto-administrarem caso desenvolvam febre.^{2,3}

Os doentes devem também ser alertados para a evicção, sempre que possível, da exposição a agentes infecciosos com piores *outcomes* em doentes esplenectomizados (e.g. malária e babesiose).⁵

Adicionalmente, as pulseiras ou pendentos de alerta médico, que os doentes podem adquirir consoante a sua vontade, podem ser úteis^{2,3,5}, e existem cartões disponíveis que os doentes devem transportar consigo para alertar os médicos a respeito do facto de não possuírem baço^{2,3}.

Uma vez programada a realização de esplenectomia eletiva, os doentes devem ser vacinados profilaticamente contra o *S. pneumoniae*, a *N. meningitidis*, e o *H. influenzae* tipo b.^{2,3,5} Geralmente são administradas a vacina antipneumocócica polivalente, a vacina contra o *H. influenzae* tipo b e a vacina conjugada antimeningocócica C^{2,3}, idealmente pelo menos 14 dias⁵ (ou 2 semanas^{2,3}) antes da realização da esplenectomia. Nas *guidelines* mais recentes da ASH, publicadas em 2011, recomenda-se que os médicos consultem diretrizes regularmente atualizadas elaboradas por entidades nacionais competentes a respeito da vacinação pré-operatória.⁴

Segundo o *International Consensus Report* os doentes submetidos a esplenectomia devem ser revacinados de acordo com recomendações específicas de cada país;^{3,63} no entanto, de um modo geral, a vacinação deve ser repetida a cada 5 a 10 anos ou quando os títulos de anticorpos diminuem, especialmente os títulos de anticorpos dirigidos contra *pneumococcus*⁵. Em oposição, de acordo com as diretrizes da *British Society of Haematology* a revacinação contra o *H. influenzae* b não está

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

recomendada, e ainda não existe recomendação para a administração de doses de reforço da vacina conjugada contra *meningococcus* do serogrupo C, embora esta possa vir a ser introduzida no futuro.² No caso específico da revacinação com a vacina antipneumocócica, estas diretrizes recomendam que deve ser proporcionada a cada 5 anos.^{2,5}

Adicionalmente, a vacinação anual contra a gripe está também recomendada nos doentes esplenectomizados.^{2,5}

Nos doentes submetidos a um esquema terapêutico com rituximab nos 6 meses anteriores, estas vacinas podem não ser eficazes.³ Nestes doentes, a vacinação deve ser retomada apenas depois da recuperação da contagem de linfócitos B.³

Adicionalmente, os doentes devem ser submetidos a antibioterapia profilática pós-operatória até que o risco de infeção seja atenuado.⁵ Após a realização da esplenectomia, pode também considerar-se a antibioterapia profilática de longo-prazo com a administração de penicilina⁵, nomeadamente fenoximetilpenicilina^{2,3}, numa dose de 250 a 500 mg duas vezes por dia^{2,3,5}, ou equivalente^{2,3}, possivelmente para o resto da vida do doente^{2,5} (ainda que algumas autoridades sugiram a realização de profilaxia antibiótica por apenas 3 anos pós-esplenectomia²), com o objetivo de reduzir o risco de infeção pneumocócica pós-esplenectomia^{2,64}. Outra hipótese, no caso dos doentes alérgicos à penicilina, é a administração de eritromicina numa dose de 500 mg duas vezes por dia.^{2,64} Contudo, o benefício da antibioterapia profilática *ad aeternum* permanece por provar^{2,3,65,66} e o risco de infeção tardia é relativamente baixo, pelo que ainda nenhum consenso foi alcançado^{2,67}.

5.1.3.1.2. Complicações vasculares

A esplenectomia pode também estar associada a um aumento da morbidade por motivo da ocorrência de complicações vasculares como o tromboembolismo venoso (TV) ou aterosclerose.⁵ Vários fatores têm vindo a ser implicados no estado de hipercoagulabilidade de doentes com TIP submetidos a esplenectomia, nomeadamente: a elevação em circulação de micropartículas pró-coagulantes,⁶⁸ a ativação plaquetária, o distúrbio funcional e ativação do endotélio vascular, a alteração do perfil lipídico, e a trombocitose persistente⁶⁹.⁵

Até 10% dos doentes com patologia hematológica que realizam esplenectomia vêm a sofrer de TV.^{5,7,70-72} O risco da ocorrência de TV é maior no primeiro ano após a esplenectomia, mas mesmo após esse primeiro ano a taxa da ocorrência de TV em doentes com TIP esplenectomizados é 2,7 vezes superior (95% IC, 1.1-6.3) quando comparada com controlos de idade correspondente.^{5,73} Contudo, nenhum dos estudos citados incluiu uma coorte de doentes com TIP não esplenectomizados que permita o estabelecimento do risco basal.⁵

A trombose da veia porta é uma complicação precoce bem conhecida da esplenectomia, quer por via aberta, quer por via laparoscópica.⁵ A despistagem sistemática da ocorrência de trombose da veia porta em doentes com diferentes condições submetidos a esplenectomia com recurso a eco-Doppler ou tomografia computadorizada (TC) revelou uma alta incidência desta condição, em 8 a 37% dos doentes submetidos a esplenectomia, mas as apresentações sintomáticas são raras, ocorrendo em menos de 2% dos doentes,^{73,74} pelo que o valor da vigilância pós-operatória por rotina ainda não está provado.⁵ A ocorrência de hipertensão pulmonar secundária também tem sido reportada após a realização de esplenectomia em doentes com anemia hemolítica; no entanto, apenas existem relatos anedóticos da sua ocorrência em doentes com TIP esplenectomizados.^{5,75}

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

De resto, não há informação suficiente para saber se a realização de esplenectomia predispõe a outras complicações vasculares reportadas.^{5,76}

Num estudo francês, publicado em 2000,⁷⁰ 275 doentes que realizaram esplenectomia por via laparoscópica por várias patologias hematológicas (76% dos quais com TIP) foram submetidos a tromboprolifaxia e apenas 1% desenvolveu TV.⁵ Portanto, e uma vez que, tanto a TIP propriamente dita,⁷⁷ como a realização de esplenectomia,⁷⁸ podem estar associadas a risco tromboembólico, os doentes com TIP devem ser submetidos a uma tromboprolifaxia pós-operatória adequada.³

Para profilaxia de fenómenos tromboembólicos após o procedimento cirúrgico deve encorajar-se os doentes à mobilização precoce, instituir-se uma boa hidratação, e iniciar a administração precoce de anticoagulantes profiláticos logo que sejam asseguradas condições hemostáticas se o doente apresentar algum risco de trombose.⁵

5.1.3.2. Mortalidade

Os dois estudos retrospectivos publicados nas décadas de 80 e 90 previamente abordados, que incluíram 48 e 72 doentes com TIP submetidos a esplenectomia, respetivamente, não reportam mortalidade diretamente relacionada com o procedimento.² No entanto, no estudo prospetivo publicado em 2001 previamente citado²⁵ há registo de 2 mortes de entre 78 doentes com TIP que foram submetidos a esplenectomia² e na revisão sistemática publicada em 2004 também previamente citada⁷ reporta-se uma taxa de mortalidade 30 dias após a realização de esplenectomia por via aberta de 1% e uma taxa de mortalidade 30 dias após a realização de esplenectomia por via laparoscópica bastante inferior, mas ainda assim de 0.2%^{3,5}.

Mais recentemente, num estudo de coorte dinamarquês, publicado em 2010,⁷⁹ que incluiu

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

269 doentes com TIP verificou-se que, de facto, a taxa de mortalidade aos 90 dias dos doentes submetidos a esplenectomia é mais elevada quando comparada com a da população geral (RR ajustado de 33.6; 95% IC, 7.9-143).⁵ Todavia, neste mesmo estudo⁷⁹ conclui-se que a taxa de mortalidade de doentes com TIP durante o primeiro ano após a esplenectomia não é significativamente superior comparativamente com a coorte de doentes com TIP não esplenectomizados, e, curiosamente, após um ano o RR de morte de doentes com TIP esplenectomizados é significativamente inferior ao de doentes com TIP submetidos a outras opções terapêuticas (RR de 0.4; 95% IC, 0.2-0.7).⁵ Contudo, é importante ter em conta que o período de avaliação do estudo em causa, entre 1996 e 2005,⁷⁹ precede a introdução dos TPO-RAs e o uso extensivo do rituximab.⁵

Há pouca evidência que sugira que a esplenectomia está associada a maior mortalidade e morbidade a longo-prazo quando comparada com as outras opções terapêuticas, se os doentes forem orientados de forma apropriada.⁵ Todavia, os dados dos doentes com TIP esplenectomizados e não esplenectomizados contemplados nestes estudos, que sugerem uma diferença pouco significativa dos *outcomes* adversos da aplicação ou não desta opção terapêutica (*e.g.* sépsis), foram adquiridos em doentes que estiveram expostos a excessivas doses de corticosteroides, pontanto previamente à era atual dos TPO-RA e do rituximab.⁵ Além disso, as consequências a muito longo-prazo da realização de esplenectomia permanecem ainda mal estabelecidas.⁵

Não obstante o exposto acima, atualmente a maioria das complicações são pouco frequentes e preveníveis ou tratáveis, e vários fatores têm contribuído para a sua redução, e consequentemente para a redução da morbidade, dos custos⁸⁰ e, possivelmente, da mortalidade⁷ associados a esta opção terapêutica.⁵

A seleção e preparação cuidada dos doentes, através da exclusão de doentes com

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

comorbilidades severas e de doentes muito idosos, da otimização peri-operatória da contagem de plaquetas e da generalização da profilaxia antibiótica e trombótica, têm contribuído marcadamente para a redução das taxas de complicações.^{5,59} De um modo geral, a taxa de complicações reportadas tende a ser superior em doentes com 65 ou mais anos de idade;^{2,3,41} contudo, o limiar superior de idade em doentes sem comorbilidades acima do qual não se recomenda a realização de esplenectomia ainda não está devidamente esclarecido⁵.

A Tabela 3 resume as principais medidas pré-operatórias e pós-operatórias que devem ser aplicadas para prevenir e/ou atenuar a ocorrência de complicações associadas a esta opção terapêutica.

Tabela 3: Medidas pré-operatórias e pós-operatórias para prevenir e/ou atenuar complicações associadas à realização de esplenectomia.

Antes da esplenectomia	
Educação do doente quanto ao risco de sépsis	Administração precoce de antibioterapia oral que cubra os microrganismos <i>S. pneumoniae</i> e <i>H. influenzae</i> no caso de febre (amoxicilina + ácido clavulânico, cefuroxima axetil ou levofloxacina) E deslocação imediata até um hospital para avaliação e antibioterapia intravenosa
Vacinação	Vacinação contra <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , e <i>H. influenzae</i> tipo b, idealmente pelo menos 14 dias antes da esplenectomia eletiva
Elevação da contagem de plaquetas	Elevação da contagem de plaquetas para $> 50 \times 10^9/L$ com corticosteroides ou imunoglobulina intravenosa ou outro agente terapêutico

Após a esplenectomia	
Profilaxia antibiótica	Profilaxia antibiótica pós-operatória até que o risco de infeção seja atenuado
Tromboprofilaxia	Mobilização precoce, boa hidratação, e administração precoce de anticoagulantes profiláticos depois de assegurada a hemostase se existir algum risco de trombose

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Descontinuação de outros tratamentos	Redução gradual da dose de corticosteroides até à sua descontinuação, descontinuação dos TPO-RAs (desde que as contagens de plaquetas sejam favoráveis)
Revacinação	Vacinação contra o <i>S. pneumoniae</i> a cada 5 anos e vacina anual contra a gripe
Seguimento regular	Doentes respondedores necessitam de contagens de plaquetas a cada 3 meses durante um ano, e nunca menos do que anualmente a partir de então, assim como necessitam de ser recordados das precauções. Na gravidez é necessária reavaliação.

Adaptado da Tabela 3 de Ghanima *et al.* 2012.⁵

5.1.4. Modo de abordagem

5.1.4.1. Contagens de plaquetas pré-esplenectomia

Na publicação de 1995 de Stasi *et al.*²³ recomendam-se contagens de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/L$ para a realização segura do procedimento cirúrgico; de facto, se estas forem inferiores pode ser necessária a realização de um esquema terapêutico pré-operatório com corticosteroides orais ou imunoglobulina intravenosa.² Num estudo de 1998 citado pelas diretrizes da *British Society of Haematology*, que incluiu 13 doentes que foram submetidos a um esquema terapêutico com dexametasona oral numa dose de 40 mg por dia durante 4 dias como preparação para a realização de esplenectomia, 11 desses doentes (85%) apresentaram uma elevação da contagem de plaquetas adequada à realização do procedimento cirúrgico.²

Na revisão mais recente de Ghahima *et al.*, publicada em 2012,⁵ recomenda-se a elevação da contagem de plaquetas antes da realização da esplenectomia acima de um limite superior, $> 50 \times 10^9/L$, também através da administração de corticosteroides ou imunoglobulina intravenosa, ou outros agentes terapêuticos.

Alguns autores sugerem, ainda que com pouca evidência, que a administração de concentrados

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

de plaquetas de dadores aleatórios (transusão de plaquetas), quando necessária como suporte da cirurgia, deve ser realizada após a artéria esplénica ter sido clampada.² Fisiologicamente esta medida parece lógica, no entanto nunca foi submetida a um estudo rigoroso.²

5.1.4.2. Laparoscopia versus laparotomia

A esplenectomia laparoscópica tem vindo a constituir a via de abordagem cirúrgica *gold-standard*, devido às suas múltiplas vantagens, que, para além dos benefícios estéticos, incluem: ser menos traumática, desencadear menos dor pós-operatória, e estar associada a menores taxas de complicações, com conseqüente redução do tempo de internamento hospitalar e rápido retorno ao trabalho. Todas estas vantagens contribuem para a redução dos custos desta opção terapêutica.^{5,72,81} A abordagem laparoscópica não está associada a um aumento da frequência da não deteção de baços acessórios,⁸² e a taxa de conversão para laparotomia aberta é de apenas 5 a 15%^{70,72}.⁵

De qualquer forma, em doentes medicamente aptos a qualquer uma das abordagens cirúrgicas, ambos os procedimentos (esplenectomia aberta e esplenectomia laparoscópica) oferecem taxas de eficácia semelhantes.⁴

5.1.4.3. Seguimento

Os doentes que respondem a esta modalidade terapêutica devem realizar determinações da contagem de plaquetas a cada 3 meses durante um ano após a realização de esplenectomia, e não menos do que anualmente a partir desse primeiro ano.⁵

O seguimento de doentes em remissão comprovada não é muito exigente, sendo suficiente a obtenção de contagens de plaquetas anuais e vacinação regular, excetuando o caso de mulheres

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

grávidas com TIP que apresentam um risco de ter um feto ou recém-nascido com trombocitopenia, mesmo que a mãe esplenectomizada permaneça em remissão.^{5,83}

5.1.5. Critérios de seleção de doentes para esplenectomia

O doente é um protagonista crítico na decisão de realizar a esplenectomia ou de diferir a sua realização.⁵ Os antecedentes pessoais do doente, o resultado antecipado, e os aspetos relevantes a favor e contra cada opção terapêutica são discutidos de forma personalizada com cada doente e familiares envolvidos no processo.⁵ Os objetivos do doente, os medos, as incapacidades individuais (*e.g.* memória, fragilidade), o suporte familiar, a proximidade da prestação de cuidados médicos, e, possivelmente, a tolerância a cada abordagem terapêutica são considerados juntamente com os *outcomes*.⁵ A terapêutica mais apropriada para tratar duas pessoas com apresentações clínicas, duração de doença e resposta a outras terapêuticas essencialmente idênticas pode diferir com base nestes fatores médicos e psicossociais adicionais.⁵

A informação de validade variável extensamente difundida na Internet tem aumentado o número de doentes que mostram interesse em evitar a realização de esplenectomia.⁵ Também a consciência crescente de alternativas médicas, a introdução de grupos que intercedem em defesa do doente, a incapacidade de prever com certeza a resposta ao procedimento cirúrgico,³ e os efeitos adversos dramáticos (ainda que raros) têm alterado este paradigma no que diz respeito à perspetiva do doente.⁵

Num extremo do espectro, a esplenectomia tem a melhor taxa de cura e por esse motivo pode ser a opção preferida de doentes mais novos, que têm habitualmente uma melhor taxa de resposta à terapêutica e uma taxa de complicações mais baixa, praticam desportos ou exercem profissões fisicamente exigentes, apresentam potencialmente uma menor taxa de adesão a terapêuticas diárias

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

prolongadas, e não desejam ter de continuar a “lidar” com a sua TIP.⁵

Noutro extremo do espectro, comorbilidades (*e.g.* doenças cardiopulmonares graves) aumentam o risco de complicações relacionadas com a anestesia geral ou pós-cirúrgicas⁵, e a maior parte dos estudos reporta uma taxa elevada de complicações cirúrgicas e uma baixa taxa de resposta em doentes com idades superiores a 45-70 anos^{25,41,84} e em doentes com várias formas de secundárias de trombocitopenia imune^{85,86}.⁵ Também é necessário ter cuidado na consideração das opções terapêuticas de doentes com história ou um risco elevado de trombose.⁵ Assim, tenta evitar-se a realização de esplenectomia em doentes com mais de 65-70 anos de idade (dependendo da sua condição física).⁵ As mesmas considerações aplicam-se a doentes muito débeis, doentes com comorbilidades cirúrgicas significativas, doentes com história ou risco elevado de trombose, doentes com exposição obrigatória à malária ou babesia, ou doentes que apresentam formas secundárias de trombocitopenia imune.⁵ A ocorrência de infeções após esplenectomia em professores, veterinários, profissionais de saúde, viajantes para determinadas regiões ou outras pessoas com exposição aumentada a doenças infecciosas é um aspeto que ainda coloca algumas questões.⁵

Muitos doentes com TIP não preenchem estes critérios e não apresentam contra-indicações à realização de esplenectomia, pelo que é muito mais difícil estabelecer recomendações a favor ou contra a realização ou não de esplenectomia na maioria dos doentes.⁵ Apesar da realização de esplenectomia ser recomendada após a falência da terapêutica com corticosteroides, há argumentos a favor de se protelar um ano ou mais após o diagnóstico de TIP antes de proceder à realização de esplenectomia.⁵ Nestes casos, geralmente seguem-se as recomendações das mais recentes diretrizes (*International Consensus Report* ou diretrizes da ASH publicadas em 2011), e, muitas vezes, após considerar os vários fatores supramencionados baseados na experiência clínica pessoal e na

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

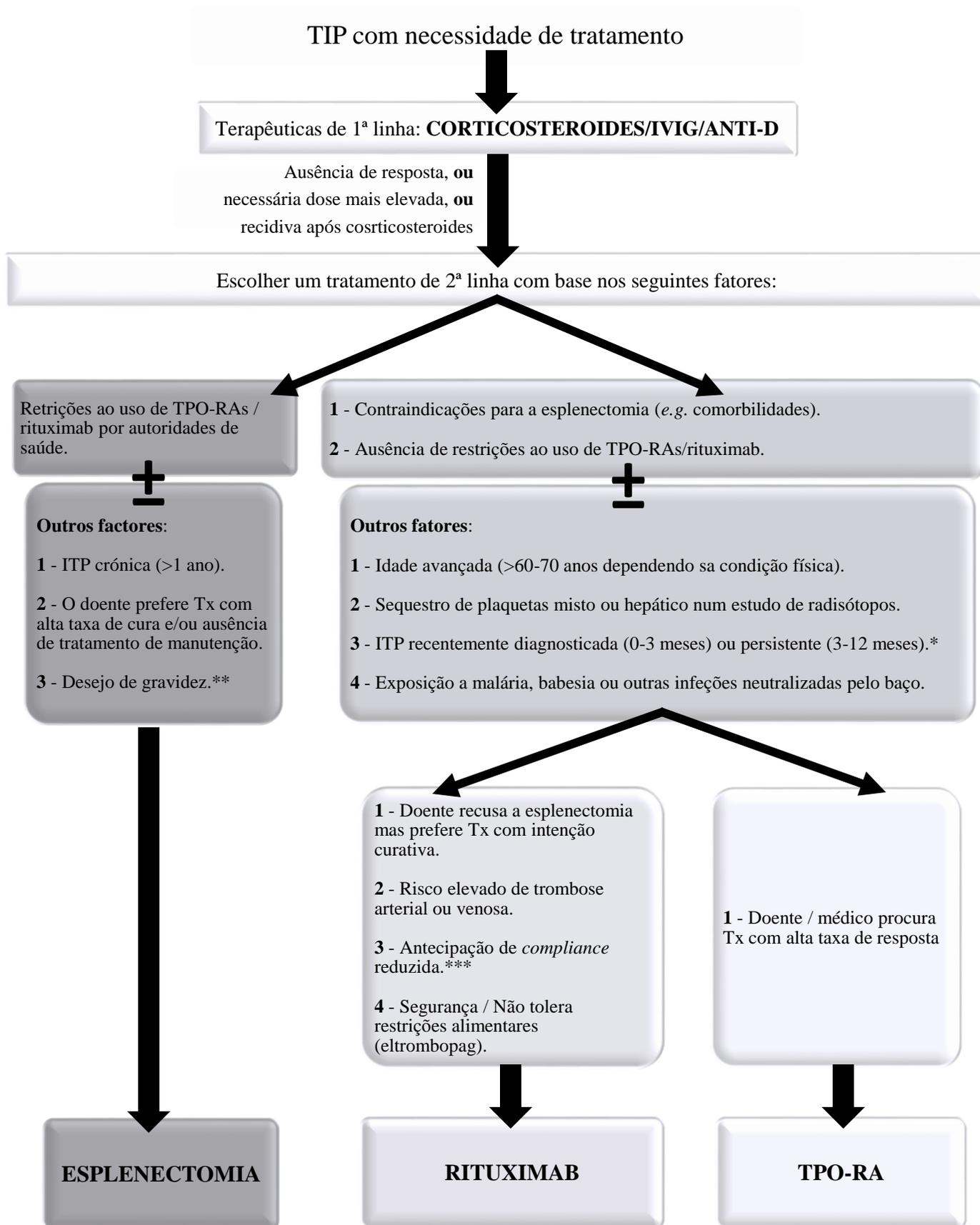
preferência do doente, acaba por se optar pela terapêutica com rituximab (taxa de resposta mais baixa e probabilidade de cura modesta) ou com TPO-RAs (taxa de resposta mais alta e menor probabilidade de cura).⁵

A introdução de novas terapêuticas e a consciencialização para a ocorrência de remissões tardias em doentes com TIP conduziram à tendência para a evicção ou deferimento da realização de esplenectomia por parte dos doentes, mas também por parte dos médicos, passando a constituir uma terapêutica de último recurso, sobretudo nos Estados Unidos da América e em alguns países da União Europeia, verificando-se uma diminuição da taxa de realização de esplenectomia nestes doentes de 50% a 60% para 20% a 25% mais recentemente.^{5,20} Esta tendência diminui a amplitude da experiência dos hematologistas e dos cirurgiões relativamente ao procedimento e as suas vantagens relativas a longo-prazo.⁵ Contudo, se a resposta à realização da esplenectomia se tornar previsível com base no sequestro de plaquetas marcadas com radioisótopos (estudos de distribuição isotópica das plaquetas), e se tal teste se tornar mais amplamente disponível, então, poderá ocorrer um renascimento da realização de esplenectomia.^{5,57}

A Figura 1 sistematiza uma hipótese de algoritmo de tratamento na TIP, destacando o lugar da esplenectomia.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal



Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Figura 1: Sugestão de algoritmo de tratamento da TIP (adaptado da Figura 2 de Ghanima *et al.* 2012).⁵ *Com base nas recomendações para diferir a esplenectomia por 1 ano, se possível. **A opção alternativa é o rituximab, e deve aguardar 12 meses antes da concepção. ***A antecipação de *compliance* reduzida também é aplicável à esplenectomia, uma vez que os procedimentos pós-esplenectomia (*e.g.* vacinação repetida, abordagem da doença febril e o *follow-up* das contagens de plaquetas) provavelmente também estariam em risco. TIP: trombocitopenia imune primária; IVIg: imunoglobulina intravenosa; anti-D: imunoglobulina anti-D; TPO-RA: agonistas dos recetores da trombopoietina; Tx: tratamento.⁵

5.1.5.1. Falência da 1ª e 2ª linhas, incluindo esplenectomia

Antigamente a TIP crónica refratária era definida como a TIP em doentes com falência de resposta a terapêuticas de 1ª linha ou que necessitam de esquemas terapêuticos com doses excessivamente elevadas de corticosteroides para garantir a manutenção de contagens de plaquetas seguras.² Atualmente, e segundo as mais recentes orientações elaboradas pelo IGW,¹ a TIP refratária define-se como a ocorrência de TIP severa após a esplenectomia; portanto, os doentes que não respondem à realização de esplenectomia ou que recaíram depois, e que apresentam uma forma severa de TIP ou um elevado risco de hemorragia que impõe terapêutica adicional são classificados como tendo uma TIP refratária.⁴

Os doentes não esplenectomizados são considerados como respondedores ou não respondedores às várias terapêuticas farmacológicas, mas não devem ser considerados refratários.⁴ Os doentes refratários podem responder temporariamente a corticosteroides ou à imunoglobulina intravenosa; ainda assim, em todos os casos, devem ser excluídas outras causas de trombocitopenia

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

através da avaliação clínica completa.⁴ A definição de doença refratária é necessária para facilitar a identificação dos doentes mais afetados.⁴

Exames de imagem revelam que até 12% dos doentes esplenectomizados apresentam tecido esplênico acessório^{2,3} (“baço acessório”), no entanto quase todo este tecido é removido durante a cirurgia^{3,87}. Devido à incidência relativamente frequente de baços acessórios, se os doentes não responderem à realização de esplenectomia² ou se, após uma resposta inicial à esplenectomia, apresentarem uma recaída^{2,3}, deve considerar-se a pesquisa imagiológica de baços acessórios.⁴² Todavia, é extremamente improvável que doentes que nunca chegaram a responder à esplenectomia inicial venham posteriormente a responder.^{3,88,89}

Aproximadamente 20% dos doentes não obtém uma contagem de plaquetas hemostaticamente suficiente após a realização de esplenectomia ou após terapêuticas médicas de 1ª e 2ª linha, e, adicionalmente, 10 a 20% dos doentes que responderam à esplenectomia eventualmente apresentam uma recaída:³

Felizmente, os doentes com TIP crónica que não respondem ou que respondem inadequadamente a terapêuticas de 1ª e 2ª linha parecem tolerar trombocitopenias severas (*i.e.* com contagem de plaquetas tão baixas como $10 \times 10^9/L$) relativamente bem e manter uma qualidade de vida normal ou próxima do normal.^{2,3} No entanto, alguns destes doentes sofrem consequências consistentes e significativas, nomeadamente com a perda de qualidade de vida, a ocorrência de hemorragias e a elevação do risco de mortalidade.^{3,28,90-92}

As diretrizes originais da ASH, publicadas em 1996²⁶ elaboram um parecer contra a continuação do tratamento em doentes com contagem de plaquetas superiores a $30 \times 10^9/L$ que não apresentam sintomas de hemorragia e que não apresentaram resposta após a realização de

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

esplenectomia, mas são a favor da continuação do tratamento em doentes com contagem de plaquetas inferiores a $30 \times 10^9/L$ que se apresentam com hemorragia ativa.⁴ Nas diretrizes atualizadas da ASH⁴ são citados alguns estudos que suportam esta recomendação de suspender a continuação do tratamento em doentes com contagem de plaquetas superiores a $30 \times 10^9/L$ na ausência da ocorrência de hemorragia após a realização de esplenectomia.^{4,78,93}

5.1.6. Indicação para esplenectomia segundo as diretrizes internacionais

É importante desde logo sublinhar que nenhuma recomendação deve substituir o melhor julgamento do médico e a preferência declarada do doente; as recomendações são guias que não podem ser aplicadas de forma uniforme em todos os doentes.⁴ O julgamento final, a respeito abordagem de doentes individuais, cabe ao médico e deve basear-se numa investigação cuidadosa das circunstâncias particulares de cada doente.³

5.1.6.1. Diretrizes da *British Society of Haematology* (2003)

5.1.6.1.1. Indicação para a realização de esplenectomia

Segundo as diretrizes da *British Society of Haematology* (2003)², apesar da esplenectomia ser originalmente citada como uma opção terapêutica de 1ª linha, este método de tratamento apenas raramente é aplicado como na 1ª linha e deve ser antes considerado uma terapêutica de 2ª linha. De facto, dentro das opções terapêuticas de 2ª linha, a esplenectomia é a preferida, devendo ser considerada em doentes com falência de resposta aos corticosteroides ou que necessitam de doses inaceitavelmente elevadas de corticosteroides para manter a contagem de plaquetas dentro de limiares seguros.²

5.1.6.1.2. *Timing* para a realização de esplenectomia

Nesta diretriz não há referência ao momento para a realização da esplenectomia; apenas é elaborada uma referência a respeito do facto da esplenectomia estar associada a uma maior taxa de complicações no global em doentes com mais de 65 anos de idade.²

5.1.6.1.3. Outras recomendações quanto à esplenectomia

Apesar do exame da medula óssea ser geralmente desnecessário em doentes adultos com suspeita de TIP, segundo estas diretrizes uma das situações em que é aconselhável a sua aplicação é precisamente quando se considera a realização de esplenectomia.²

Segundo os autores, o teste de avaliação do padrão de distribuição de plaquetas autólogas marcadas com índio radioativo parece providenciar uma evidência objetiva da probabilidade de resposta à esplenectomia, pelo que a sua aplicação é recomendada, quando disponível, antes da realização da esplenectomia.²

5.1.6.2. *International Consensus Report* (2010)

5.1.6.2.1. Indicação para a realização de esplenectomia

Segundo o *International Consensus Report*³ a esplenectomia permanece como a opção terapêutica que oferece, de longe, a maior probabilidade de cura. No entanto, este documento apresenta uma lista com mais de 10 opções terapêuticas de 2ª linha, incluindo a esplenectomia, sem indicar uma preferência.^{3,5} Portanto, o *International Consensus Report*³ recomenda a realização de

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

esplenectomia como tratamento de 2ª linha, embora ocupando o mesmo lugar de preferência das outras opções terapêuticas reportadas neste documento.⁵

5.1.6.2.2. Timing para a realização de esplenectomia

Dependendo do quadro clínico, a realização da esplenectomia é diferida, na maioria dos doentes, pelo menos 6 meses.³ Segundo o *International Consensus Report*,³ este fato pode dever-se à preferência do doente ou outras comorbilidades ativas e à compreensão de que a resolução espontânea ou a remissão tardia podem ocorrer 6 a 12 meses após o diagnóstico; e, de facto, alguns doentes podem apresentar remissões espontâneas até anos após o diagnóstico. O adiamento da decisão de realizar ou não esplenectomia por 12 meses ou mais parece diminuir a necessidade de cirurgia numa proporção substancial de doentes.⁵

Assim, o *International Consensus Report*³ recomenda que se espere, de uma forma geral, pelo menos 6 meses desde o diagnóstico antes de realizar a esplenectomia, para permitir uma remissão espontânea.

À semelhança das diretrizes da *British Society of Haematology*,² neste documento³ também é abordado o facto da esplenectomia estar associada a uma maior taxa de complicações em doentes com 65 anos de idade ou mais.

5.1.6.2.3. Outras recomendações quanto à esplenectomia

À semelhança das diretrizes da *British Society of Haematology*,² também segundo este documento³ é apropriada a realização do exame da medula óssea quando se considera a realização

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

de esplenectomia, e a aplicação do teste de avaliação do padrão de distribuição de plaquetas autólogas marcadas com índio radioativo, quando disponível, pode ser útil antes da realização da esplenectomia para confirmar que o baço é o local principal de sequestro das plaquetas.

5.1.6.3. Diretrizes da *American Society of Hematology* (2011)

Em 1996 a ASH publicou umas diretrizes abrangentes a respeito da TIP,²⁶ que se tornou numa referência *standard* para o diagnóstico e tratamento desta doença.⁴ Todavia, tendo em consideração os recentes avanços, quer na definição, quer no tratamento, da TIP, tornou-se necessária uma atualização destas diretrizes.⁴ As mais recentes diretrizes da ASH, revistas e publicadas em 2011, sintetizam as recomendações para o diagnóstico e abordagem de doentes com TIP descritas na literatura, centrando-se nas alterações que surgiram desde a publicação das diretrizes originais em 1996.⁴

5.1.6.3.1. Indicação para a realização de esplenectomia

Nas diretrizes originais da ASH a esplenectomia, mais precisamente a esplenectomia aberta, já era abordada como uma possível terapêutica de 2ª linha da TIP; contudo, os autores salvaguardam que a investigação até à data era inadequada para permitir a elaboração de recomendações baseadas na evidência a respeito das indicações e do *timing* de realização da mesma.⁴

Mais recentemente, apesar da introdução de novos agentes e de nova informação que remete para o sucesso do tratamento, não existe ainda evidência para orientar a sequência de tratamentos de doentes que apresentam trombocitopenia recorrente ou persistente associada a hemorragia após

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

um esquema terapêutico inicial com corticosteroides (ou imunoglobulina intravenosa, ou imunoglobulina anti-D).⁴

A esplenectomia permanece como a única opção terapêutica que oferece uma remissão sustentada, sem necessidade de qualquer tratamento adicional um ano ou mais após a realização do procedimento numa elevada proporção de doentes com TIP; em contraponto, os autores consideram que as taxas de remissão sustentada com a administração de rituximab são decepcionantes, e os TPO-RAs apenas muito raramente produzem remissões sustentadas após a interrupção da administração do fármaco.⁴ Assim, as diretrizes da ASH mais recentes,⁴ à semelhança do *International Consensus Report*,³ recomendam a realização de esplenectomia como tratamento de 2ª linha. Todavia, nestas diretrizes é atribuído o maior grau de recomendação à realização de esplenectomia dentro do grupo das terapêuticas de 2ª linha.⁵

Nestas diretrizes⁴ a esplenectomia é recomendada como terapêutica de 2ª linha, em doentes com falência da terapêutica com corticosteroides, enquanto o tratamento prévio à esplenectomia com rituximab e TPO-RAs é sugerido com um grau de recomendação inferior: o rituximab tem eventual indicação em doentes com risco de hemorragia após a falência de uma linha terapêutica, como seja a administração de corticosteroides ou de imunoglobulina intravenosa ou a realização de esplenectomia; e os TPO-RAs (romiplostim e eltrombopag) têm eventual indicação após a falência de uma linha terapêutica, como seja a administração de corticosteroides ou de imunoglobulina intravenosa, e antes da realização de esplenectomia.⁵

5.1.6.3.2. *Timing* para a realização de esplenectomia

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Nas diretrizes mais recentes da ASH⁴ os autores citam o *International Consensus Report*,³ dizendo que a realização da esplenectomia tende a ser diferida, na maioria das séries, pelo menos 6 meses após o diagnóstico de TIP, e negam a publicação de novas evidências que permitissem a formulação de novas recomendações, não só a respeito das indicações, mas também a respeito do *timing* para a realização da esplenectomia.

5.1.6.3.3. Outras recomendações quanto à esplenectomia

A diretrizes da ASH, publicadas em 2011,⁴ recomendam que doentes medicamente aptos a qualquer uma das abordagens cirúrgicas podem ser submetidos quer a esplenectomia aberta quer a esplenectomia laparoscópica, já que os dois procedimentos oferecem taxas de eficácia semelhantes.

5.1.6.4. Outras diretrizes

Na Tabela 4 sumaria-se a indicação da esplenectomia de acordo com varias diretrizes internacionais, em contraposição com aquelas previamente citadas.

Tabela 4: Comparação entre várias guidelines nacionais e internacionais no que diz respeito à realização de esplenectomia para tratamento da TIP.

Guidelines	Ano	Idioma	Local de Publicação	Esplenectomia		
				Timing	Idade (anos)	Indicação
ASH	2011	Inglês	<i>Blood</i> ⁴	Diferimento > 6 meses	NE	Terapêutica de 2ª linha após corticosteroides: grau de recomendação mais elevado

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

<i>International Consensus</i>	2010	Inglês	<i>Blood</i> ³	Diferimento > 6-12 meses	<65 (?)	Uma das terapêuticas de 2ª linha sem preferência
Francesas	2009	Francês	www.has-sante.fr*	Diferimento > 12 meses	NE	Terapêutica de 2ª linha após corticosteroides, mas os TPO-RAs ou o rituximab devem ser considerados em alguns doentes A esplenectomia está indicada quando: contagem de plaquetas < 30 x 10 ⁹ /L associada a hemorragia
Norueguesas	2011	Norueguês	www.legeforeningen.no/hematologi*	Diferimento > 6-12 meses	NE	Terapêutica de 2ª linha após falência dos corticosteroides e/ou rituximab
Alemãs	2010	Alemão	<i>Onkologie</i> *	Diferimento > 12 meses	NE	Terapêutica de 2ª linha após corticosteroides, mas os TPO-RAs ou o rituximab devem ser considerados em alguns doentes A esplenectomia está indicada quando: contagem de plaquetas < 30 x 10 ⁹ /L associada a hemorragia
Britânicas	2003	Inglês	<i>British Journal of Haematology</i> ²	NE	≤65 (?)	Terapêutica de 2ª linha após falência dos corticosteroides
Suecas	2010	Sueco	www.sfhem.se*	NE	NE	Terapêutica de 2ª linha após falência dos corticosteroides na ausência de contra-indicação A esplenectomia está indicada quando: contagem de plaquetas < 10 ou 30 x 10 ⁹ /L e ocorrência de hemorragia ou necessidades de elevadas doses de corticosteroides

ASH: *American Society of Hematology*; NE: não especificado; TPO-RAs: Agonistas dos Recetores da Trombopoietina

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

* Publicações não revistas por falta de domínio da língua em que são redigidas; consultar artigo original para mais informação.

Adaptado da Tabela 1 de Ghanima *et al.* 2012.⁵

5.1.7. Casos particulares

5.1.7.1. Gravidez

O advento das contagens de plaquetas por rotina, utilizando contadores de células automáticos, realçou o facto de que mulheres saudáveis com gestações aparentemente normais podem apresentar contagens plaquetárias ligeira a moderadamente inferiores às mesmas em mulheres não grávidas.^{2,3,94} Excluindo aqueles casos de contagens espúrias por motivo da agregação plaquetária *in vitro* induzida pelo EDTA, a grande maioria destas mulheres apresentam uma forma de trombocitopenia gestacional, um fenómeno autolimitado sem risco hemorrágico significativo para a mãe ou para o feto.²

Contudo, e em semelhança à população em geral, algumas grávidas poderão vir a desenvolver TIP durante a sua gravidez; da mesma forma, jovens com TIP crónica podem desejar iniciar a sua atividade reprodutiva como qualquer outra mulher e engravidar.

Vários estudos mostraram que a gravidez de mulheres com TIP pode prosseguir de forma segura com um baixo risco hemorrágico, quer para os recém-nascidos, quer para as mães.^{3,95-97} Apenas muito raramente é necessário aconselhar as doentes com TIP contra a progressão da gravidez.³ Ainda assim, recomenda-se o aconselhamento especializado de mulheres com TIP que desejem engravidar.³

O tratamento de mulheres grávidas com TIP compreende dois aspetos: o tratamento da TIP durante a gravidez propriamente dita e o tratamento da TIP durante o trabalho de parto e durante o

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

parto.⁴ As contagens de plaquetas decrescem com a progressão da gravidez, com a maior taxa de declínio e o nadir a terem lugar no 3º trimestre,⁹⁸ portanto, um planeamento cuidadoso é necessário para assegurar uma contagem de plaquetas “segura” à data do parto.² O aconselhamento das doentes com TIP a respeito da gravidez deve visar a questão da segurança para a mãe e para o feto, os *outcomes* do agravamento da doença materna e os riscos da gravidez propriamente dita.³ Uma vez que este nosso estudo abrange apenas indivíduos adultos com TIP, não serão abordadas as estratégias terapêuticas com efeito nos fetos ou recém-nascidos de mães com TIP.

A revisão de 119 gravidezes em 92 mulheres com TIP, publicada em 2003 e previamente citada, determinou que apenas 31% destas mulheres necessitaram de intervenção.^{3,99} A decisão de tratar mulheres grávidas com TIP baseia-se sobretudo na avaliação do risco de hemorragia materna.^{2,3}

Segundo o *International Consensus Report*,³ o tratamento deve ser iniciado durante os primeiros dois trimestres e quando a grávida apresenta sintomas, ou quando as contagens de plaquetas descem abaixo dos 20 a 30 x 10⁹/L, ou quando se pretende elevar as contagens de plaquetas até um valor considerado seguro para a realização de procedimentos; enquanto as doentes com contagens de 20 a 30 x 10⁹/L ou acima não necessitam de tratamento por rotina. As diretrizes mais antigas, nomeadamente as diretrizes da *British Society of Haematology*,² também já recomendavam que as doentes assintomáticas com contagem de plaquetas superiores a 20 x 10⁹/L não necessitavam de tratamento até à iminência do parto; no entanto, estas deveriam ser cuidadosamente monitorizadas, quer clinicamente, quer hematologicamente¹⁰⁰.

Durante o parto propriamente dito, os hematologistas acreditam que uma contagem de plaquetas de, pelo menos, 50 x 10⁹/L (ou superiores) é adequada para permitir a incisão da cesariana.^{2,3} No caso de um parto vaginal normal, contagens de plaquetas superiores a 50 x 10⁹/L

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

são também consideradas seguras em doentes com coagulação normal,¹⁰⁰ e alguns especialistas estendem este limiar até valores de 30 a 50 x 10⁹/L.^{101, 2} No entanto, estes valores limiares impedem a administração de anestesia epidural, por motivo do risco teórico da formação de um hematoma epidural ou da ocorrência de lesão neurológica.^{2,3,102-104} Nos últimos anos, a tendência geral tem sido no sentido de reduzir o limiar de contagens de plaquetas para entre 80 x 10⁹/L a 100 x 10⁹/L.^{2,3,103} Segundo as diretrizes da *British Society of Haematology*,² contagens de plaquetas > 80 x 10⁹/L são seguras para a administração de anestesia espinal ou epidural em doentes com provas da coagulação normais.² Segundo o *International Consensus Report*,³ os anestesistas obstétricos geralmente já recomendam uma contagem de plaquetas mínima de 75 x 10⁹/L para permitir a administração de anestesia espinal ou epidural.

Os corticosteroides orais e a imunoglobulina intravenosa são as opções terapêuticas de 1^a linha em doentes grávidas com TIP.^{2-4,100} Os corticosteroides e a imunoglobulina intravenosa são considerados seguros no que diz respeito ao desencadeamento de efeitos teratogénicos, no entanto, podem ter efeitos secundários maternos, incluindo a exacerbação da diabetes gestacional e distúrbios psiquiátricos pós-parto.⁴

Se é provável que a duração do tratamento seja curta, *i.e.* com início durante o 3^o trimestre da gravidez, então, os corticosteroides são a opção terapêutica com a melhor relação custo:benefício.² Se a terapêutica com corticosteroides não for eficaz, necessitar de um longo período de administração ou de doses de manutenção inaceitavelmente elevadas, ou desencadear efeitos adversos significativos, ou se for necessária uma elevação mais rápida da contagem de plaquetas, deve considerar-se um esquema terapêutico com imunoglobulina intravenosa.^{2,3}

A realização de esplenectomia durante a gravidez pode aumentar o risco de parto pré-termo durante o primeiro trimestre, e pode ser tecnicamente difícil durante o terceiro trimestre devido o

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

tamanho do útero; no entanto, ainda não se detém conhecimento que permita determinar a magnitude do risco, tal como carece informação a respeito dos riscos da esplenectomia laparoscópica¹⁰⁵.⁴ De acordo com as diretrizes da *British Society of Haematology*² e o *International Consensus Report*,³ a esplenectomia é raramente realizada em contexto de gravidez; no entanto, se absolutamente necessária, é preferível proceder à intervenção durante o 2º trimestre da gravidez e deve optar-se por uma abordagem laparoscópica, que tem as mesmas vantagens para as mulheres grávidas que tinha para as mulheres não grávidas, ainda que a técnica cirúrgica possa ser difícil para além das 20 semanas de gestação.

5.1.8. O que ainda ficou por esclarecer...

Embora a patofisiologia básica subjacente à TIP já seja conhecida há mais de 50 anos, a literatura sugere que a abordagem do doente com TIP varia muito e não se baseia na evidência, uma vez que carecem ensaios clínicos randomizados controlados e pesquisa de qualidade neste âmbito.²

Durante esta última década, foram introduzidas no mercado novas abordagens terapêuticas médicas promissoras, para o tratamento de adultos com TIP; todavia, estas ainda não foram submetidas a comparações diretas com todas as alternativas terapêuticas convencionais, nem tampouco foram realizados estudos de qualidade de vida ou de eficácia comparativa a longo-prazo.⁵ Para além de ser pouco provável que qualquer estudo comparativo apresente algum interesse para a indústria farmacêutica, mesmo os consórcios dos grandes centros académicos terão dificuldade em desenvolver estes estudos devido à frequência relativamente baixa da doença, aos custos e questões de reembolso, e à duração que tais estudos implicariam.⁵ De um modo geral, poucos

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

estudos randomizados controlados foram desenvolvidos no âmbito do tratamento de doentes com TIP^{2,3}, e muitas das recomendações publicadas baseiam-se na opinião de especialistas². Por outro lado, também existem poucos fatores de risco validados que permitam prever a resposta ou o *outcome* às diferentes opções terapêuticas, incluindo a esplenectomia.³

Por estes motivos, o tratamento ideal deve, por enquanto, continuar a contemplar uma abordagem terapêutica personalizada, através de uma estreita colaboração entre os doentes e os profissionais de saúde, que combine a arte da medicina com a ciência.⁵

5.2. Estudo epidemiológico

5.2.1. Características dos doentes e da abordagem cirúrgica

5.2.1.1. Dados demográficos

Entre 2006 e 2016 foram submetidos a esplenectomia por TIP nos HUC-CHUC, EPE, 58 doentes (figura 2), dos quais 67.2% do sexo feminino (Figura 3). Como podemos observar na Figura 2, a maior parte dos doentes foram esplenectomizados durante o ano de 2006, verificando-se uma diminuição mais acentuada do número de esplenectomias realizadas a partir de 2013.

As características dos doentes são reportadas na Tabela 5. A idade média e mediana à data da realização da esplenectomia foi de 42.5 ± 18.0 e 37.3 (13.4-78.3) anos, respetivamente, sendo que 3 (5.1%) doentes tinham idade inferior a 18 anos. A média de idades foi significativamente inferior nas doentes do sexo feminino (39.0 ± 16.4) comparativamente com os doentes do sexo masculino (49.7 ± 19.4), $p=0.03$ (Figura 4).

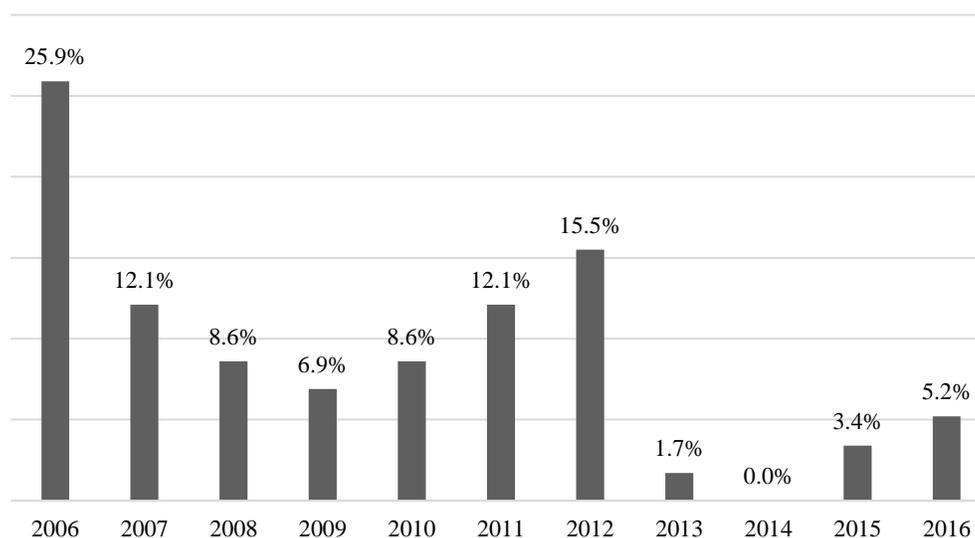


Figura 2: Distribuição de esplenectomias por ano (o ano de 2011 correspondeu à data de publicação das diretrizes atualizadas da ASH; n=58).

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

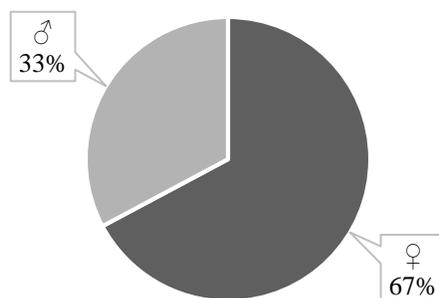


Figura 3: Percentagem de doentes por sexo (♀: doentes do sexo feminino; ♂: doentes do sexo masculino; n=58).

Tabela 5: Características dos doentes.

Características	
N.º de doentes	58
Sexo (masculino / feminino), n.º (%)	19 / 39 (32.8 / 67.2)
Idade média±desvio padrão / mediana à data da esplenectomia, anos (mínimo-máximo)	42.5±18.0 / 37.3 (13.4-78.3)
Contagem média±desvio padrão / mediana de plaquetas pré-operatória, x10 ⁹ /L (mínimo-máximo)	88.2±72.8 / 68 (3-298)
Tempo médio±desvio padrão / mediano de seguimento desde a esplenectomia até ao último contacto, meses (mínimo-máximo)	45.6±31.9 / 47.8 (0.1-115.1)
Via de abordagem cirúrgica (clássica / laparoscópica / ambas), n.º (%)	15 / 42 / 1 (25.9 / 72.4 / 1.7)

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

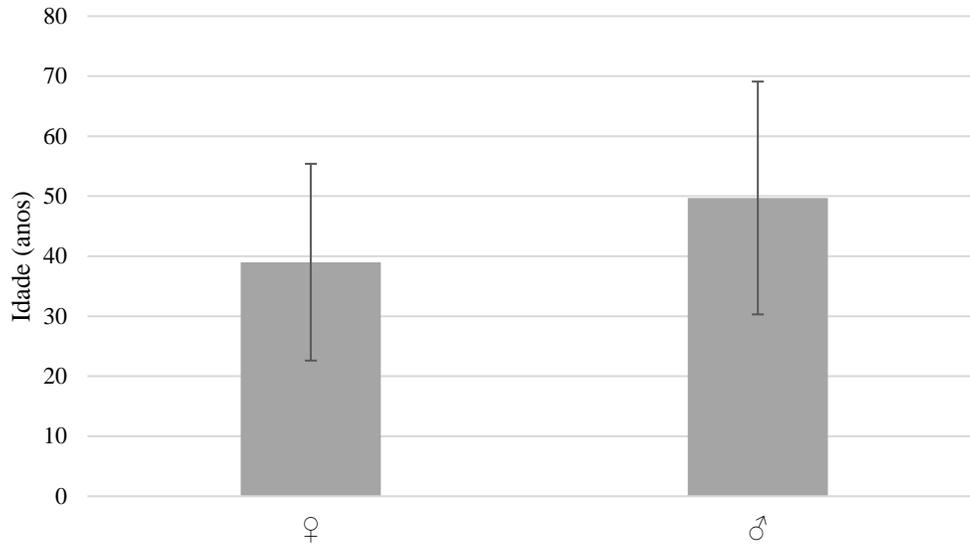


Figura 4: Média e respetivo desvio padrão da idade por sexo dos doentes submetidos a esplenectomia (♀: doentes do sexo feminino; ♂: doentes do sexo masculino; valores discutidos no texto).

5.2.1.2. Via de abordagem

A esplenectomia foi realizada por uma abordagem clássica, *i.e.* laparotomia aberta, em 25.9% dos doentes e por uma abordagem laparoscópica em 72.4% dos doentes; uma doente (1.7%) foi submetida a esplenectomia por via laparoscópica que, por motivo da ocorrência de complicações intra-operatórias, foi convertida numa abordagem clássica (Figura 5).

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

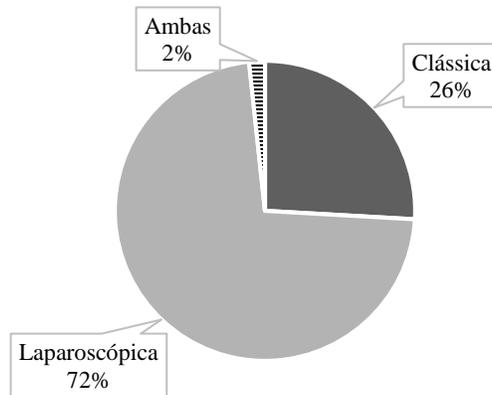


Figura 5: Representação da percentagem de doentes submetidos a esplenectomias de acordo com a via de abordagem cirúrgica (n=58).

A média da idade dos doentes foi estatisticamente idêntica nas duas vias de abordagem (46.0 ± 20.7 anos na abordagem clássica e 40.9 ± 16.9 anos na abordagem laparoscópica, $p = \text{não significativo [NS]}$; excluída a doente cuja intervenção foi convertida da via laparoscópica para a abordagem clássica [Figura 6]). Da mesma forma, a aplicação de cada via de abordagem foi estatisticamente idêntica entre ambos os sexos (60.0% das esplenectomias por via laparoscópica e 69.0% das esplenectomias por via clássica foram realizadas em doentes do sexo feminino, $p = \text{NS}$; excluída a doente supracitada [Figura 7]).

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

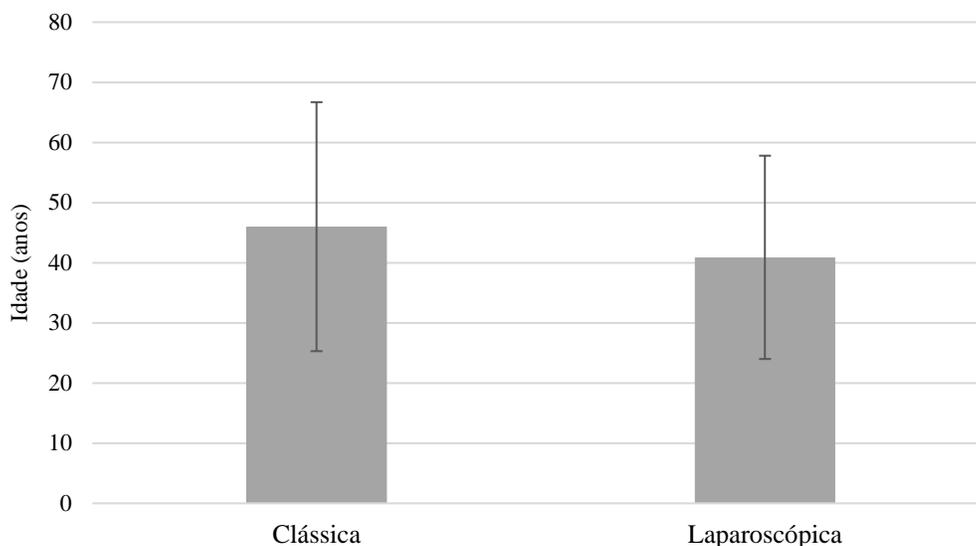


Figura 6: Média e respetivo desvio padrão da idade dos doentes com TIP submetidos a esplenectomia de acordo com a via de abordagem cirúrgica (valores discutidos no texto).

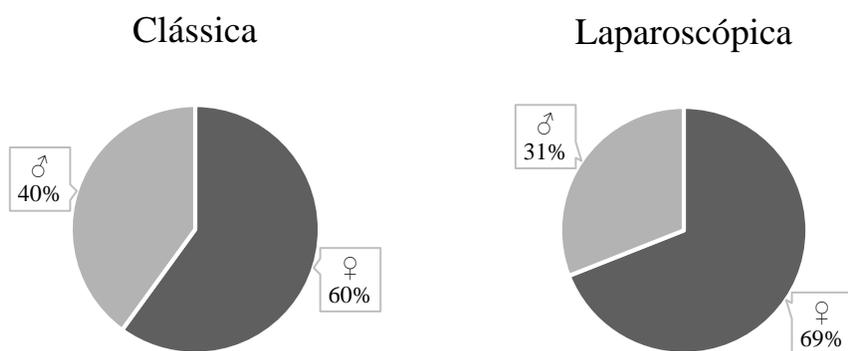


Figura 7: Percentagem de doentes por sexo submetidos a cada via de abordagem cirúrgica (♀: doentes do sexo feminino; ♂: doentes do sexo masculino; n=58).

A percentagem de esplenectomias realizadas pela abordagem laparoscópica aumentou significativamente ao longo dos anos, representando 60.0% das esplenectomias antes de 2007, 75.0% entre 2007 e 2010 e 94.1% entre 2011 e 2014, $p=0.04$; no entanto, a partir de 2015, esta

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

tendência sofreu uma inversão: a abordagem laparoscópica, que representou 100% das esplenectomias em 2015, passou a integrar 0.0% das esplenectomias em 2016, quando todas as 3 cirurgias foram realizadas por via aberta clássica (Figura 8).

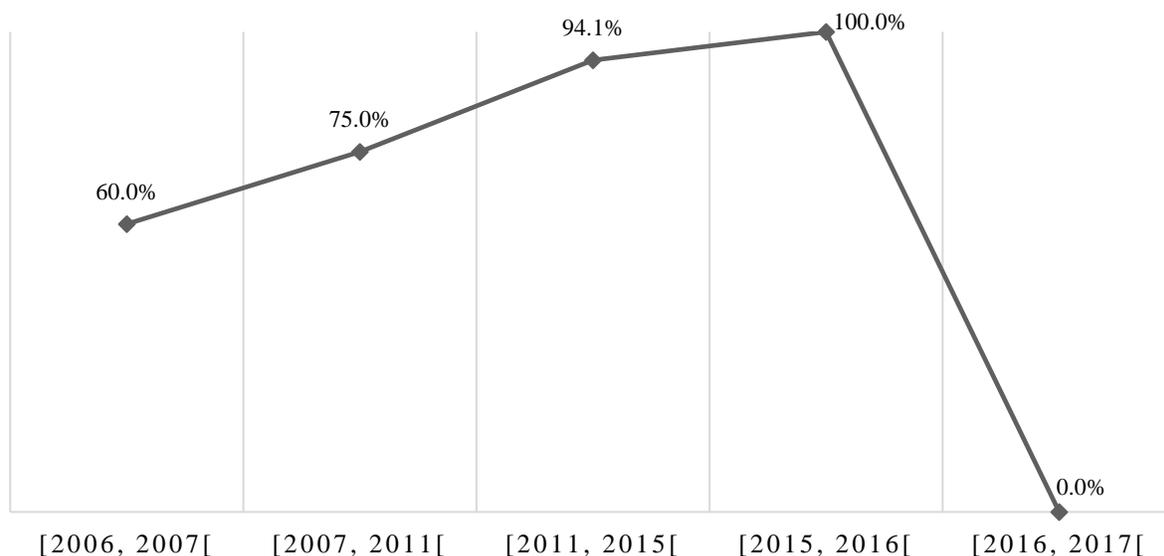


Figura 8: Percentagem de esplenectomias por abordagem laparoscópica ao longo do tempo (de notar que o intervalo de tempo considerado sofre variação neste gráfico; ver texto para mais informação; n=58).

5.2.1.3. Contagem de plaquetas no pré-operatório imediato

A contagem de plaquetas no pré-operatório imediato foi obtida cerca de 2.7 ± 3.5 dias antes da cirurgia (mediana de 1 dia, intervalo de 0-15). À data, a contagem de plaquetas pré-operatória média foi de $88.2 \pm 72.8 \times 10^9/L$ (mediana de 68, intervalo de 3 a $298 \times 10^9/L$); a contagem de plaquetas foi inferior a $30 \times 10^9/L$ em 17.2% dos doentes, entre 30 e $69 \times 10^9/L$ em 34.5%, entre 70 e $99 \times 10^9/L$ em 15.5%, entre 100 e $149 \times 10^9/L$ em 13.8% e maior ou igual a $150 \times 10^9/L$ em 19.0% (Figura 9).

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

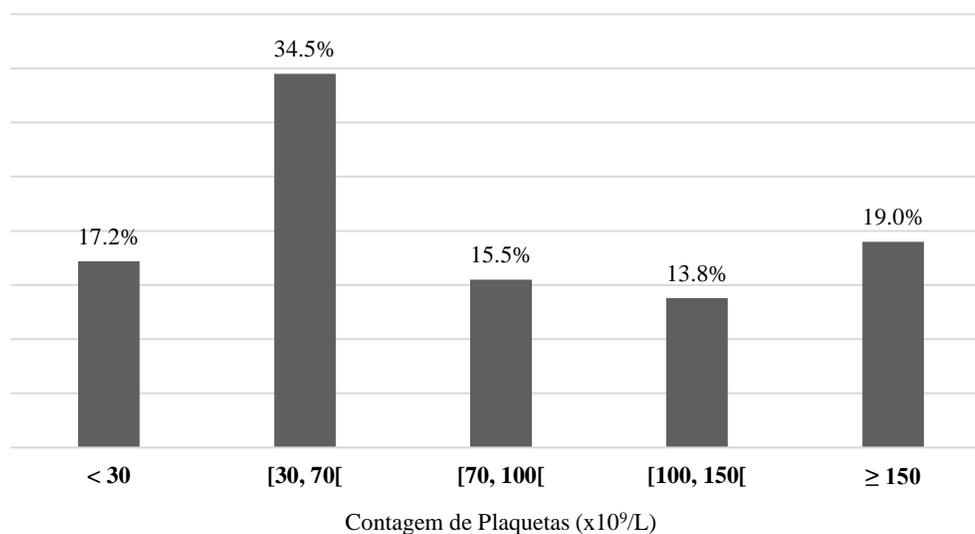


Figura 9: Contagem de plaquetas antes da esplenectomia: percentagem de doentes com contagem de plaquetas pré-operatória inferior a 30 x 10⁹/L, entre 30 e 69, entre 70 e 99, entre 100 e 149 e maior ou igual a 150 (n=58).

Não se constatou qualquer diferença estatisticamente significativa na contagem de plaquetas pré-operatória consoante a via de abordagem cirúrgica (91.6±73.8 x 10⁹/L na abordagem clássica e 86.8±74.2 x 10⁹/L na abordagem laparoscópica, p=NS, excluindo o caso da doente supracitada [Figura 10]). A diferença na contagem de plaquetas pré-operatória consoante o sexo também não foi estatisticamente significativa (100.0±78.0 x 10⁹/L nas doentes do sexo feminino e 64.4±55.6 x 10⁹/L nos doentes do sexo masculino, p=0.08 [Figura 11]). Todavia, considerando a gravidade da trombocitopenia, observou-se uma incidência significativamente superior de trombocitopenias graves nos doentes do sexo masculino, registando-se contagens de plaquetas inferiores a 70 x 10⁹/L em 63.2% dos doentes (versus 46.2% das doentes do sexo feminino), de 70 e 99 x 10⁹/L em 26.3% (versus 10.3%) e acima de 100 x 10⁹/L em 10.5% (versus 43.6%), p=0.029 (Figura 12). Cruzando

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

a contagem de plaquetas pré-operatória com a idade dos doentes não se encontrou qualquer correlação estatística, $r=(-0.15)$, $p=NS$.

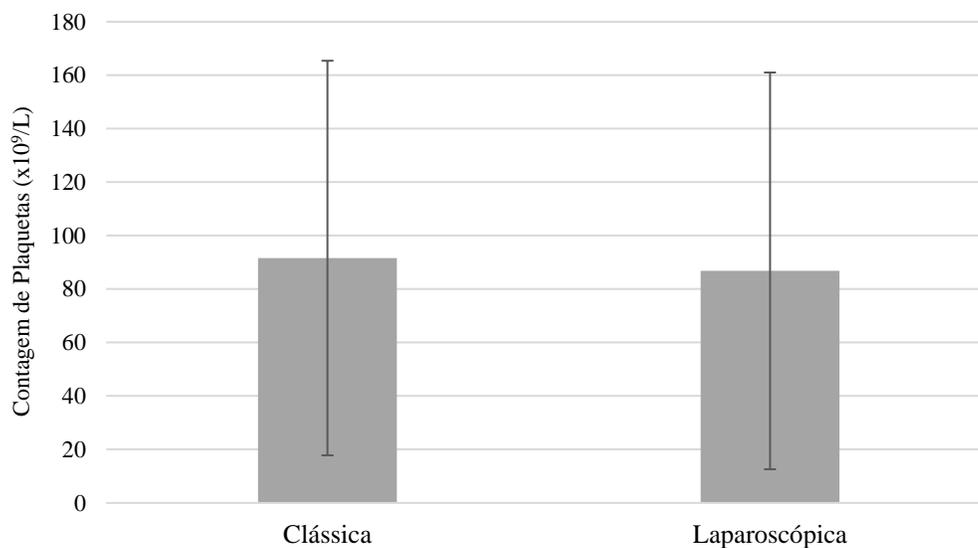
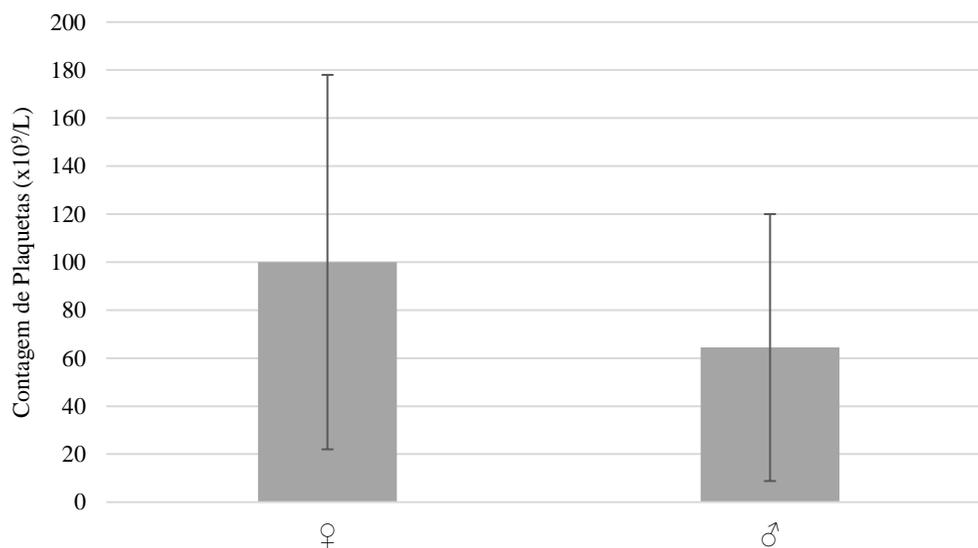


Figura 10: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas antes da esplenectomia por via de abordagem cirúrgica (valores discutidos no texto).



Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Figura 11: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas antes da esplenectomia por sexo dos doentes (♀: doentes do sexo feminino; ♂: doentes do sexo masculino; valores discutidos no texto).

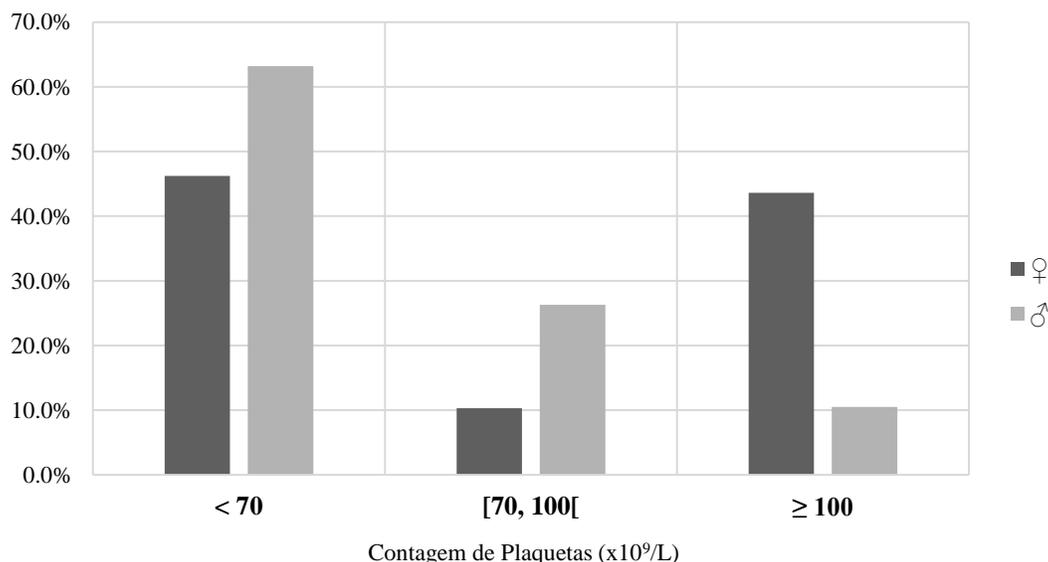


Figura 12: Gravidade da trombocitopenia antes da esplenectomia por sexo dos doentes: percentagem de doentes do sexo feminino e do sexo masculino com contagem de plaquetas pré-operatória inferior a $70 \times 10^9/L$, entre 70 e 99 e maior ou igual a 100 (♀: doentes do sexo feminino; ♂: doentes do sexo masculino; valores discutidos no texto).

5.2.1.4. Tempo de seguimento

O tempo médio e mediano de seguimento desde a data da esplenectomia até à data do último contacto médico nos HUC, do CHUC, EPE, foi de 45.6 ± 31.9 e 47.8 (0.1-115.1) meses, respetivamente, *i.e.* cerca de 4 anos.

5.2.2. Resposta à esplenectomia

5.2.2.1. Contagem de plaquetas no pós-operatório precoce

No pós-operatório precoce após a esplenectomia, à data da alta hospitalar, a contagem de plaquetas média foi de $268.4 \pm 189.0 \times 10^9/L$ (mediana de 235.5 (16-868) $\times 10^9/L$) (Figura 13); esta contagem foi inferior a $30 \times 10^9/L$ em 1.7% dos doentes, entre 30 e $69 \times 10^9/L$ em 3.4%, entre 70 e $99 \times 10^9/L$ em 6.9%, entre 100 e $149 \times 10^9/L$ em 22.4% e maior ou igual a $150 \times 10^9/L$ em 65.5% (Figuras 14 e 15).

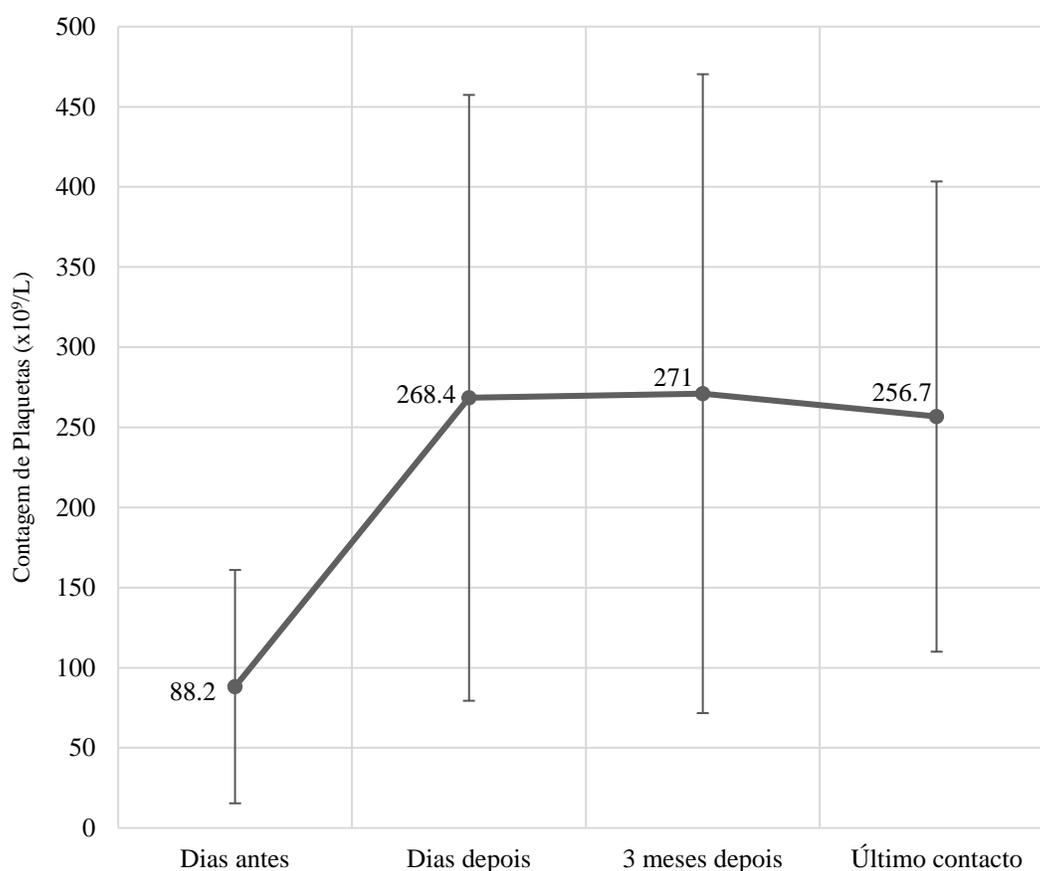


Figura 13: Evolução da média e respetivo desvio-padrão da contagem de plaquetas antes e após a esplenectomia: média e respetivo desvio-padrão da contagem de plaquetas pré-operatória imediata (“dias antes”), no período pós-esplenectomia precoce (“dias depois”), aos 3 meses pós-

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

esplenectomia (“3 meses depois”) e a longo prazo pós-esplenectomia (“último contacto”) (valores discutidos no texto).

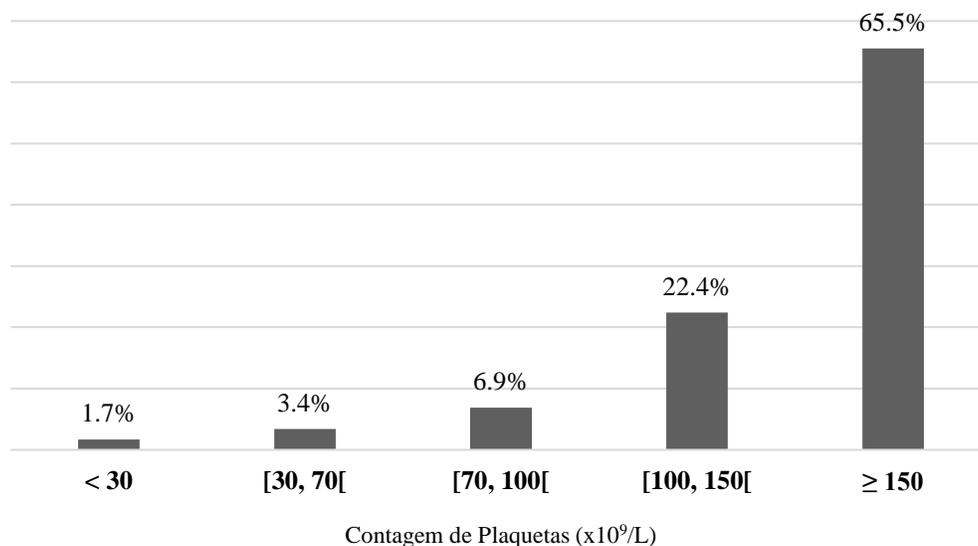
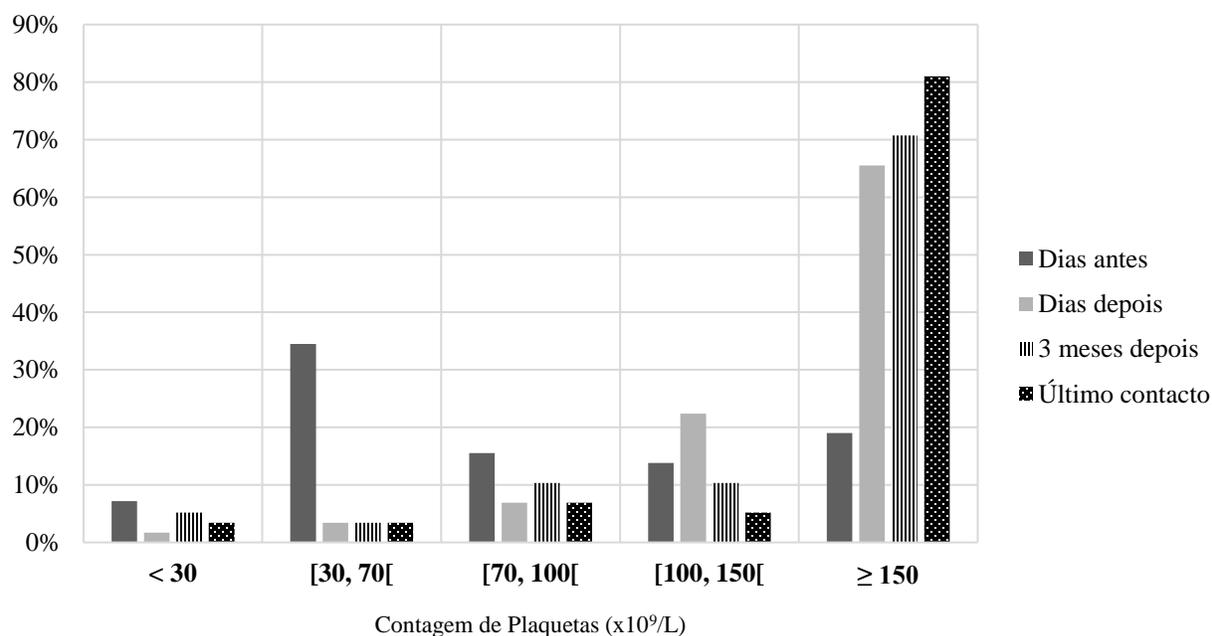


Figura 14: Contagem de plaquetas à data de alta após a esplenectomia: percentagem de doentes com contagem de plaquetas a curto prazo pós-esplenectomia inferior a $30 \times 10^9/L$ (<30), entre 30 e 69, entre 70 e 99, entre 100 e 149 e maior ou igual a 150 (n=58).



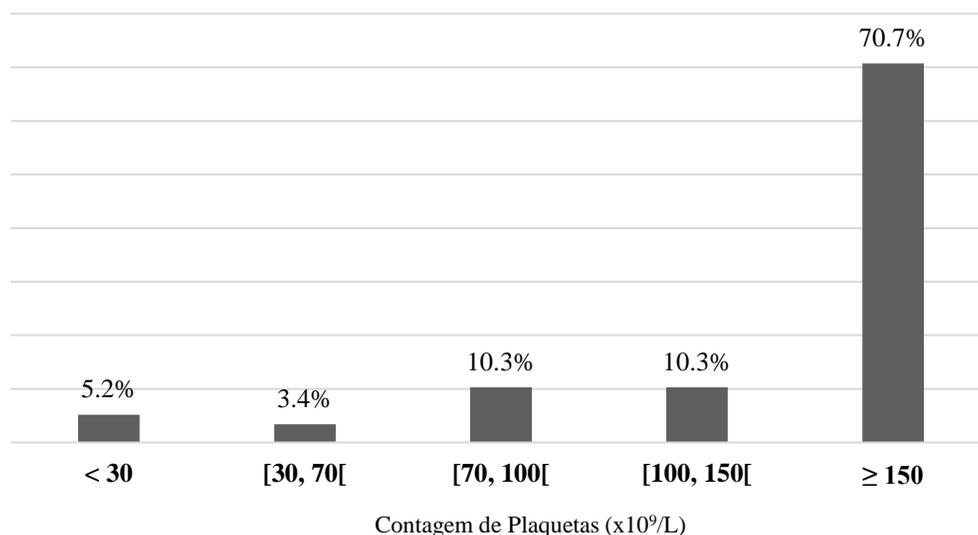
Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Figura 15: Comparação da contagem de plaquetas antes e após a esplenectomia: percentagem de doentes com contagem de plaquetas pré-operatória imediata (“dias antes”), no período pós-esplenectomia precoce (“dias depois”), aos 3 meses pós-esplenectomia (“3 meses depois”) e a longo prazo pós esplenectomia (“último contacto”) inferior a $30 \times 10^9/L$, entre 30 e 69, entre 70 e 99, entre 100 e 149 e maior ou igual a 150 (valores discutidos no texto).

5.2.2.2. Contagem de plaquetas no pós-operatório tardio

Cerca de 3 meses após a esplenectomia, mais precisamente a uma mediana de 3.2 (0.4-63.3) meses e uma média de 5.2 ± 9.8 meses após a esplenectomia, a contagem de plaquetas média foi de $271.0 \pm 199.3 \times 10^9/L$ (mediana de 239 (5-1012) $\times 10^9/L$) (Figura 13); esta contagem foi inferior a $30 \times 10^9/L$ em 5.2% dos doentes, entre 30 e $69 \times 10^9/L$ em 3.4%, entre 70 e $99 \times 10^9/L$ em 10.3%, entre 100 e $149 \times 10^9/L$ em 10.3% e maior ou igual a $150 \times 10^9/L$ em 70.7% (Figuras 15 e 16).



Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Figura 16: Contagem de plaquetas 3 meses após a esplenectomia: percentagem de doentes com contagem de plaquetas aos 3 meses pós-esplenectomia inferior a $30 \times 10^9/L$, entre 30 e 69, entre 70 e 99, entre 100 e 149 e maior ou igual a 150 (≥ 150) (n=58).

5.2.2.3. Contagem de plaquetas à data do último contacto

À data do último contacto médico nos HUC-CHUC, EPE, a contagem média de plaquetas a longo prazo pós-esplenectomia foi de $256.7 \pm 146.7 \times 10^9/L$ (mediana de 256 (16-681) $\times 10^9/L$) (Figura 13); esta contagem foi inferior a $30 \times 10^9/L$ em 3.4% dos doentes, entre 30 e $69 \times 10^9/L$ em 3.4%, entre 70 e $99 \times 10^9/L$ em 6.9%, entre 100 e $149 \times 10^9/L$ em 5.2% e maior ou igual a $150 \times 10^9/L$ em 81.0% (Figuras 15 e 17).

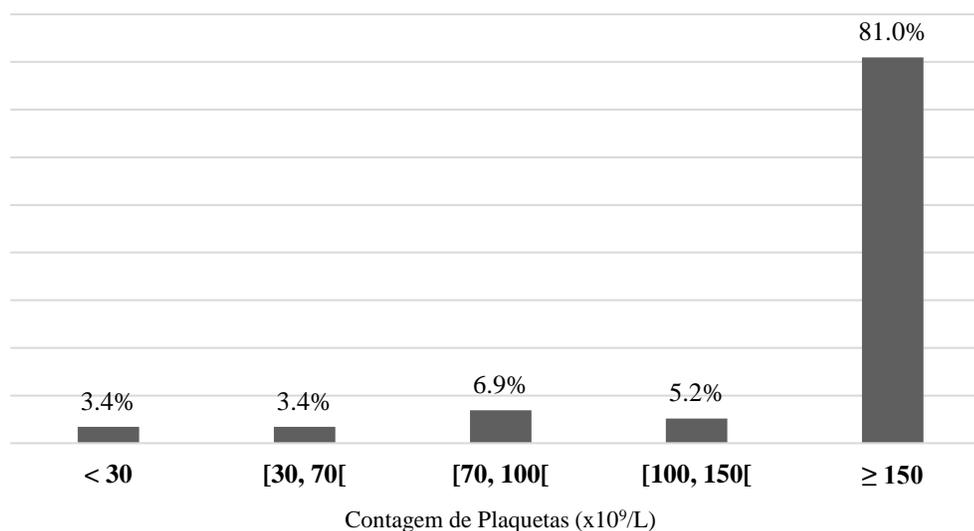


Figura 17: Contagem de plaquetas após a esplenectomia à data do último contacto médico: percentagem de doentes com contagem de plaquetas a longo prazo pós-esplenectomia inferior a $30 \times 10^9/L$, entre 30 e 69, entre 70 e 99, entre 100 e 149 e maior ou igual a 150 (n=58).

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Apesar de não se ter verificado uma relação estatisticamente significativa entre o ano da esplenectomia e a contagem de plaquetas à data do último contacto médico, $p=NS$, observou-se uma correlação de proporcionalidade inversa entre o intervalo de tempo de seguimento, decorrido entre a data da esplenectomia e a data do último contacto, e a contagem de plaquetas à data do último contacto, $r=(-0.28)$, $p=0.037$.

5.2.3. Fatores que predizem a resposta à esplenectomia

Com o intuito de identificar fatores preditores da resposta plaquetária após a esplenectomia a curto e a longo prazo, as contagens de plaquetas obtidas pós-esplenectomia foram correlacionadas com vários fatores, incluindo: a via de abordagem cirúrgica, o sexo, a idade à data da esplenectomia; a contagem de plaquetas pré-operatória e o número de linhas terapêuticas prévias e posteriores à esplenectomia. Os resultados da análise univariada da resposta plaquetária consoante os fatores preditores “via de abordagem cirúrgica” e “sexo dos doentes” são reportados na Tabela 6.

Tabela 6: Análise univariada de dois preditores da resposta plaquetária à esplenectomia.

	À data da alta			3 meses após			Último contacto		
	Média*	σ^*	p	Média	σ^*	p	Média	σ^*	p
Via de abordagem			NS			0.012			NS
Clássica	281.6	215.2		313.0	284.9		265.5	190.2	
Laparoscópica	268.6	182.0		262.3	164.0		265.5	132.2	
Sexo			NS			NS			NS
Feminino	272.6	210.4		306.3	217.8		290.4	162.4	
Masculino	260.2	143.3		207.8	145.6		216.2	94.2	

σ : desvio-padrão; p: valor-p; NS: não significativo.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

* Valores de contagens de plaquetas expressos em $\times 10^9/L$.

5.2.3.1. Via de abordagem cirúrgica

Na análise univariada da contagem de plaquetas consoante a via de abordagem cirúrgica, apenas a contagem de plaquetas aos 3 meses pós-esplenectomia foi significativamente superior após a cirurgia por via clássica comparativamente com a abordagem laparoscópica ($313.0 \pm 284.9 \times 10^9/L$ versus $262.3 \pm 164.0 \times 10^9/L$, $p=0.012$; excluindo o caso da doente supracitada, cuja laparoscopia foi convertida em laparotomia [Figura 18]), contudo, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na proporção de doentes com trombocitopenias moderadas ($<100 \times 10^9/L$) ou graves ($<70 \times 10^9/L$) nas duas vias, $p=NS$.

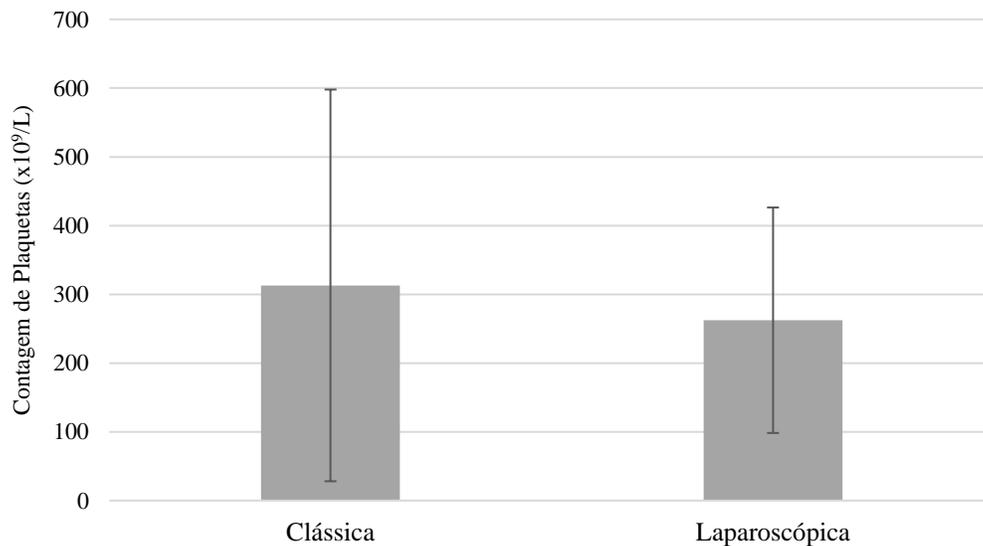


Figura 18: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas 3 meses após a esplenectomia por via de abordagem cirúrgica (valores discutidos no texto).

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

A contagem de plaquetas à data de alta pós-esplenectomia foi estatisticamente idêntica nas duas abordagens cirúrgicas ($281.6 \pm 215.2 \times 10^9/L$ na abordagem clássica e $268.6 \pm 182.0 \times 10^9/L$ na abordagem laparoscópica, $p=NS$; excluindo o caso da doente supracitada [Figura 19]), sem diferenças estatisticamente significativas na proporção de doentes com trombocitopenias moderadas ou graves nas duas vias, $p=NS$.

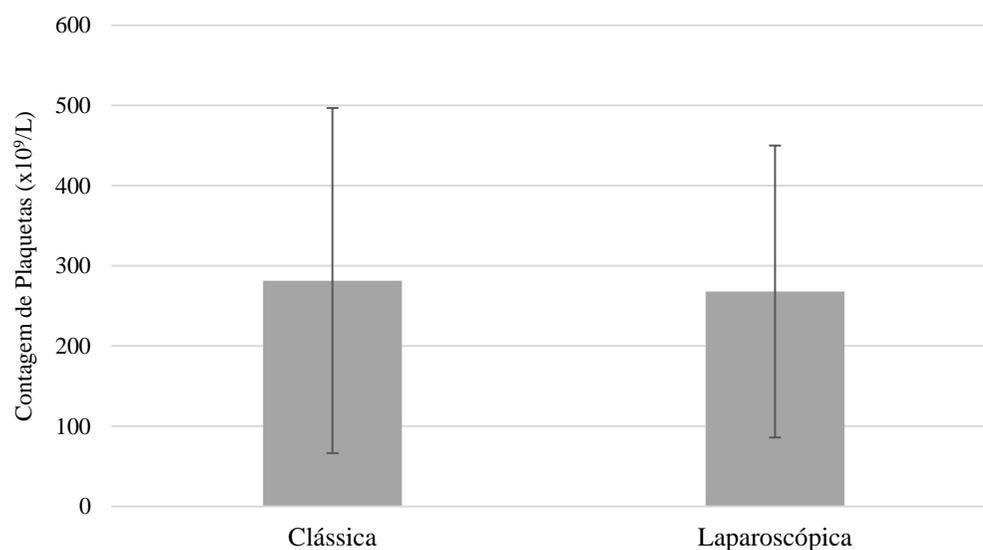


Figura 19: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas à data de alta após a esplenectomia por via de abordagem cirúrgica (valores discutidos no texto).

A contagem de plaquetas à data do último contacto médico pós-esplenectomia foi também estatisticamente idêntica nas duas abordagens cirúrgicas ($265.5 \pm 190.2 \times 10^9/L$ na abordagem clássica e $265.5 \pm 132.2 \times 10^9/L$ na abordagem laparoscópica, $p=NS$; excluindo o caso da doente supracitada [Figura 20]), igualmente sem diferenças estatisticamente significativas na proporção de doentes com trombocitopenias moderadas ou graves nas duas vias, $p=NS$.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

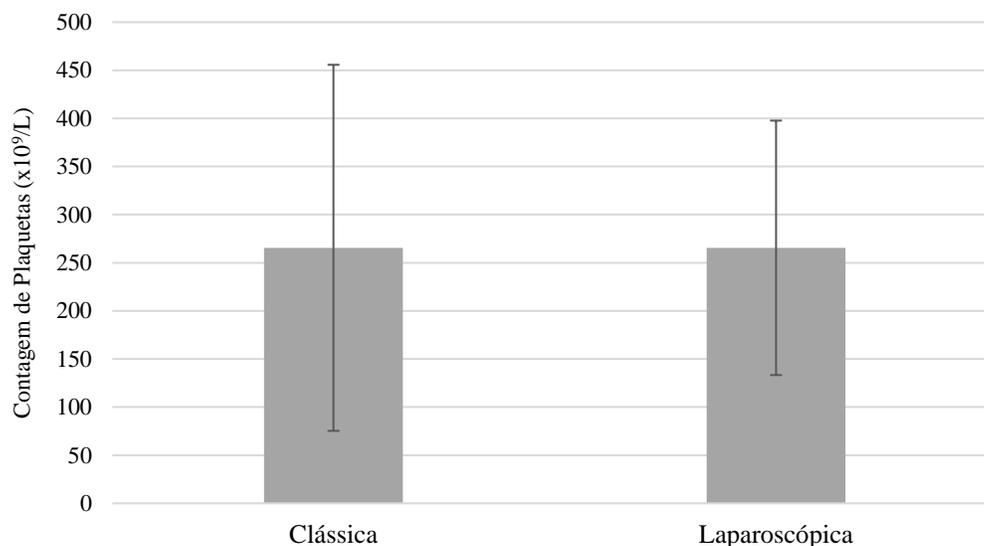


Figura 20: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas à data do último contacto médico após a esplenectomia por via de abordagem cirúrgica (valores discutidos no texto).

5.2.3.2. Género

Na análise univariada da contagem de plaquetas consoante o sexo dos doentes não houve registo de qualquer diferença com significância estatística na resposta plaquetária. A contagem de plaquetas pós-esplenectomia foi estatisticamente idêntica em ambos os sexos, quer à data de alta ($272.6 \pm 210.4 \times 10^9/L$ nas doentes do sexo feminino e $260.2 \pm 143.3 \times 10^9/L$ nos doentes do sexo masculino, $p=NS$ [Figura 21]), quer aos 3 meses ($306.3 \pm 217.8 \times 10^9/L$ nas doentes do sexo feminino e $207.8 \pm 145.6 \times 10^9/L$ nos doentes do sexo masculino, $p=NS$ [Figura 22]), quer à data do último contacto médico ($290.4 \pm 162.4 \times 10^9/L$ nas doentes do sexo feminino e $216.2 \pm 94.2 \times 10^9/L$ nos doentes do sexo masculino, $p=NS$ [Figura 23]).

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

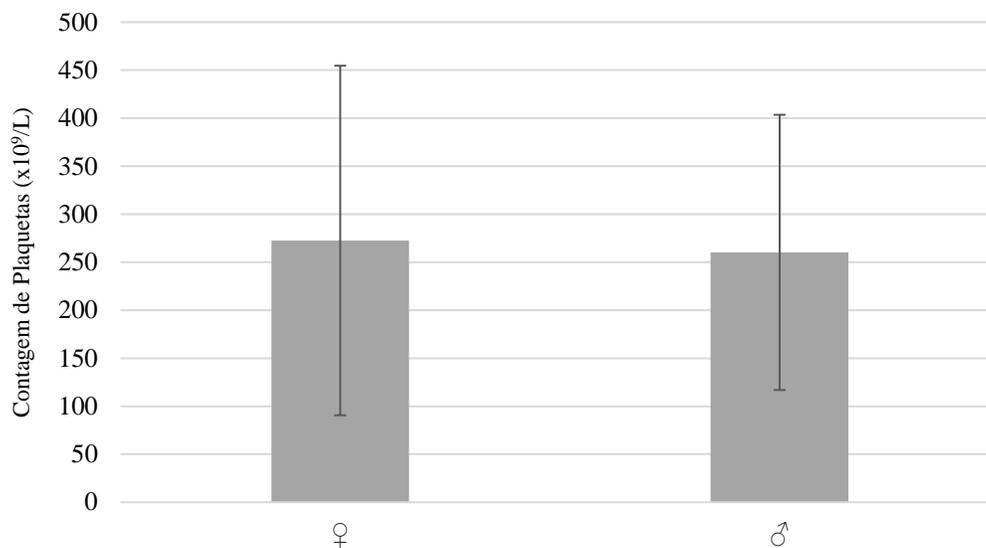


Figura 21: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas à data de alta após a esplenectomia por sexo dos doentes (♀: doentes do sexo feminino; ♂: doentes do sexo masculino; valores discutidos no texto).

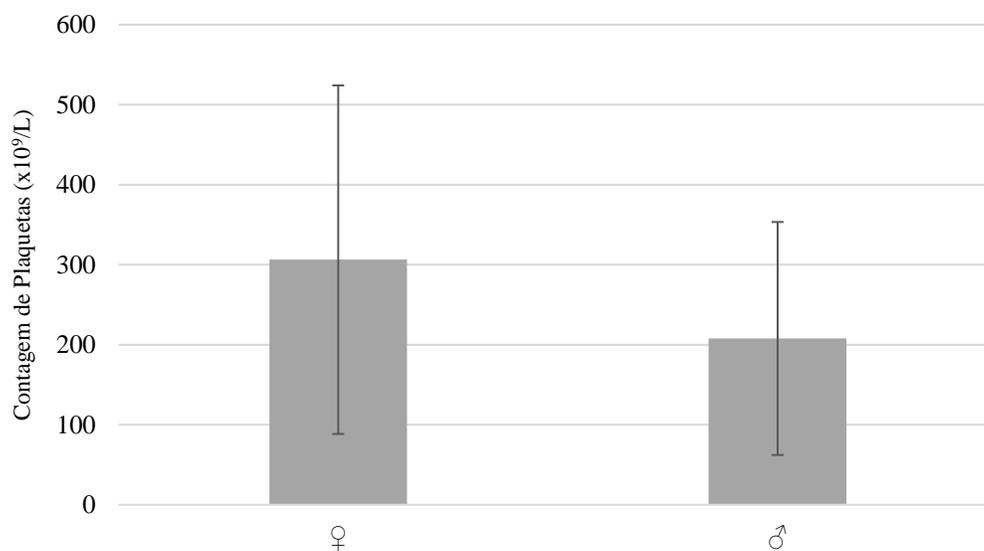


Figura 22: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas 3 meses após a esplenectomia por sexo dos doentes (♀: doentes do sexo feminino; ♂: doentes do sexo masculino; valores discutidos no texto).

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

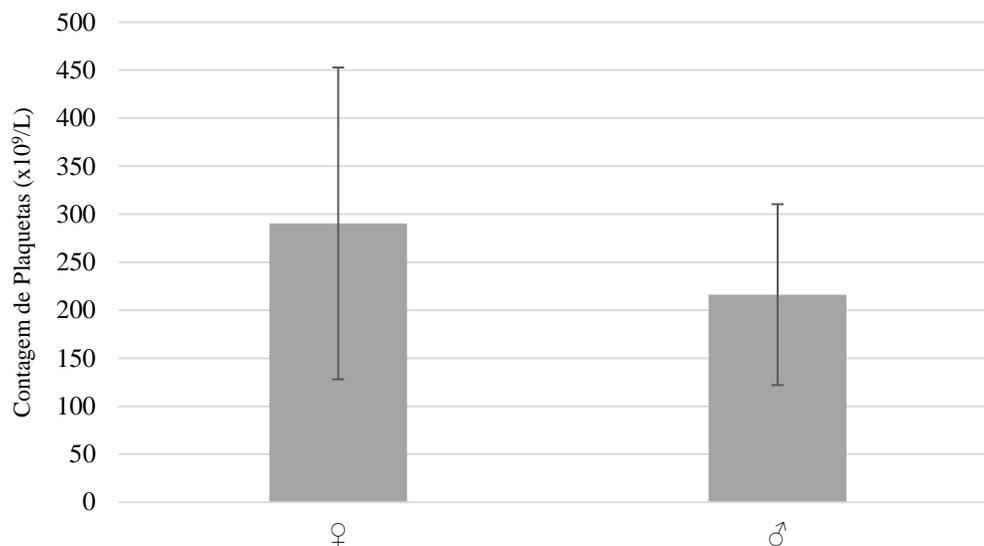


Figura 23: Média e respetivo desvio padrão da contagem de plaquetas à data de do último contacto médico após a esplenectomia por sexo dos doentes (♀: doentes do sexo feminino; ♂: doentes do sexo masculino; valores discutidos no texto).

5.2.3.3. Idade à data da esplenectomia

Na análise univariada, cruzando a idade dos doentes à data da esplenectomia com os valores de contagem de plaquetas obtidos após a cirurgia, não se encontrou qualquer correlação significativa no pós-operatório precoce, $r=(-0.12)$, $p=NS$, ou o pós-operatório tardio, $r=(-0.22)$, $p=NS$. Todavia, a contagem de plaquetas à data do último contacto médico pós-esplenectomia foi inversamente proporcional à idade dos doentes à data da cirurgia, $r=(-0.35)$, $p=0.007$ (Figura 24).

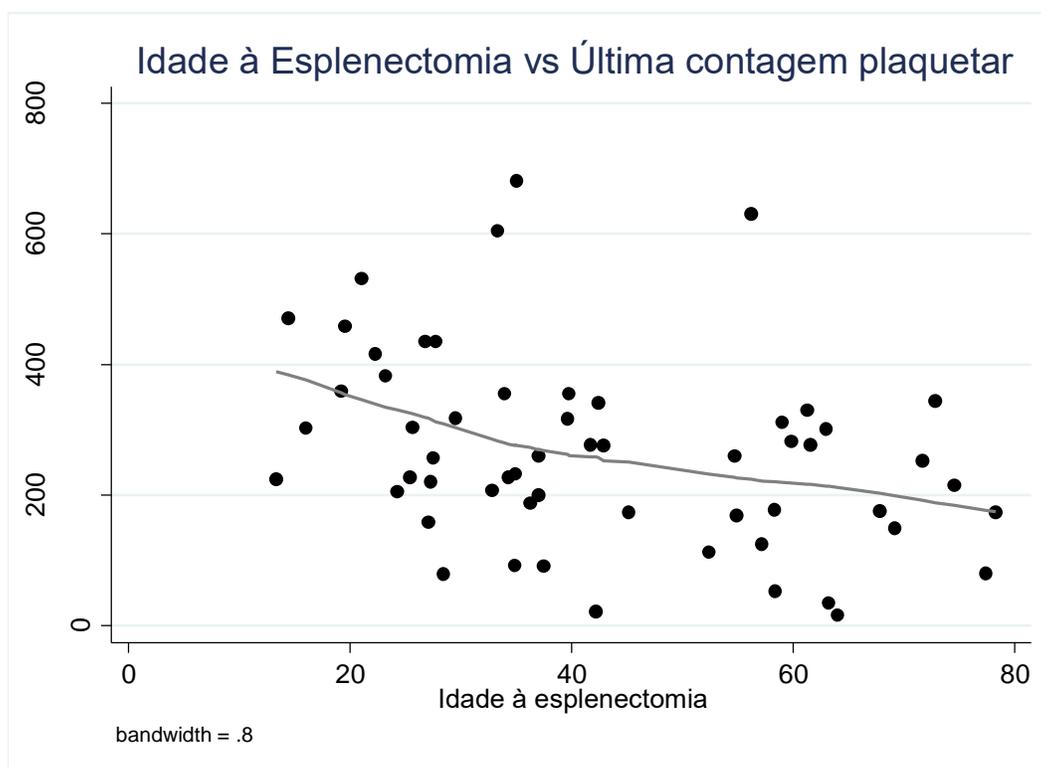


Figura 24: Correlação entre a idade dos doentes à data da esplenectomia e a contagem de plaquetas à data do último contacto médico após a esplenectomia (valores discutidos no texto).

5.2.3.4. Contagem de plaquetas pré-operatória imediata

Na análise univariada, cruzando os valores de contagem de plaquetas pré-operatória com os valores de contagem de plaquetas obtidos após a esplenectomia, verificou-se uma correlação diretamente proporcional entre a contagem de plaquetas pré-operatória imediata e a contagem de plaquetas no pós-operatório precoce, $r=0.29$, $p=0.027$ (Figura 25), a contagem de plaquetas no pós-operatório tardio, $r=0.48$, $p=0.0003$ (Figura 26), e a contagem de plaquetas à data do último contacto, $r=0.33$, $p=0.01$ (Figura 27).

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

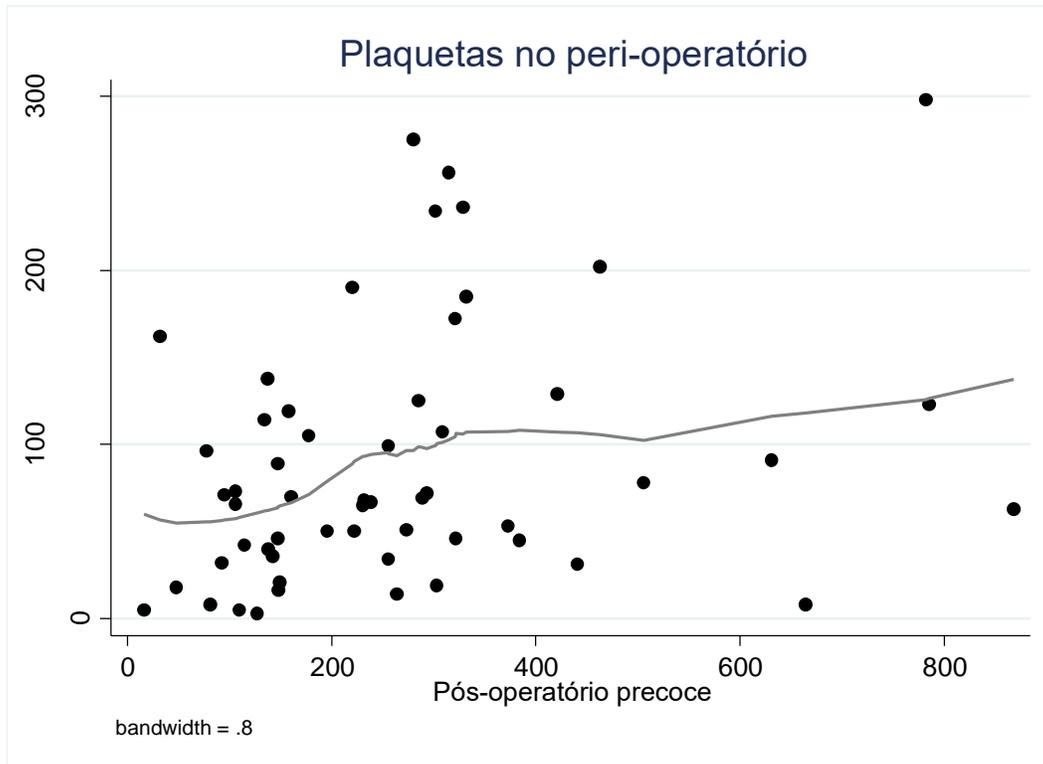


Figura 25: Correlação entre a contagem de plaquetas pré-operatória imediata e a contagem de plaquetas à data de alta após a esplenectomia (valores discutidos no texto).

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

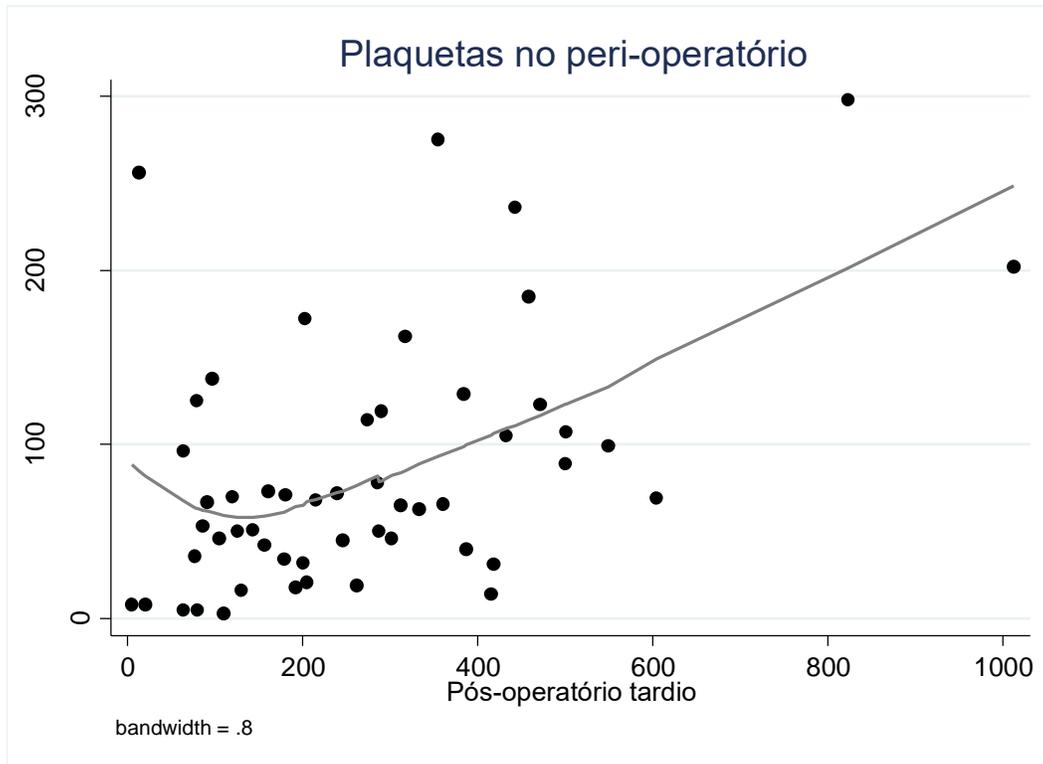


Figura 26: Correlação entre a contagem de plaquetas pré-operatória imediata e a contagem de plaquetas 3 meses após a esplenectomia (valores discutidos no texto).

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

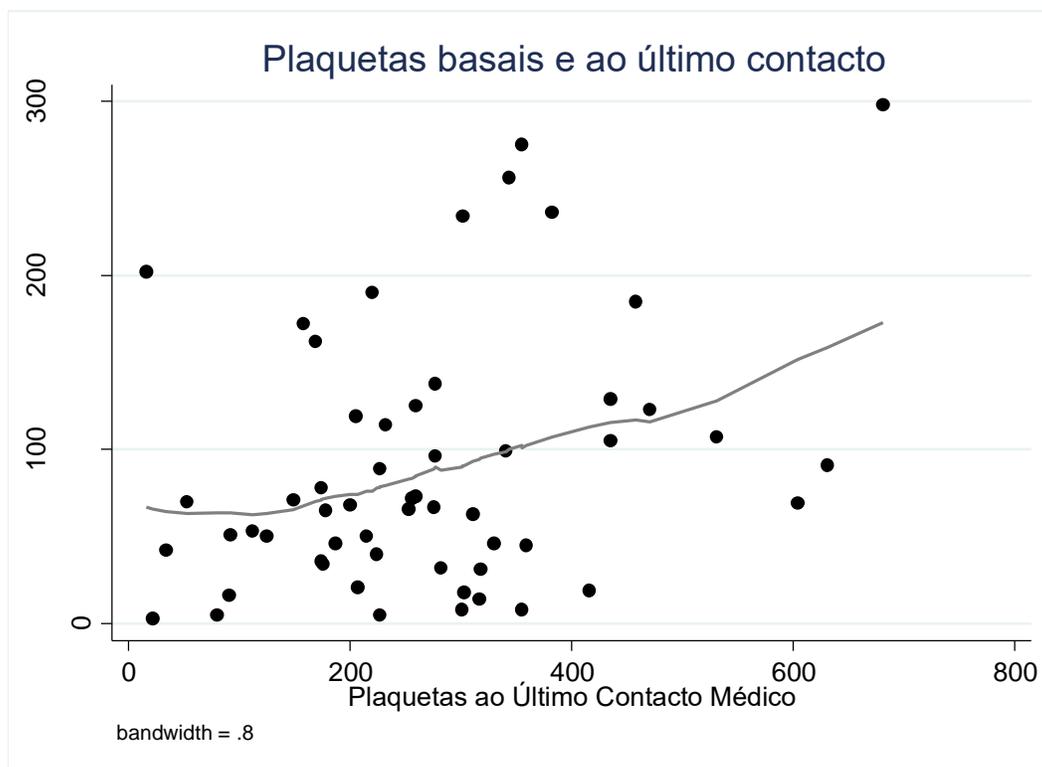


Figura 27: Correlação entre a contagem de plaquetas pré-operatória imediata e a contagem de plaquetas à data do último contacto médico após a esplenectomia (valores discutidos no texto).

Relativamente à estratificação dos doentes por gravidade de trombocitopenia – muito grave ($<30 \times 10^9/L$) grave (entre 30 e $69 \times 10^9/L$), moderada (entre 70 e $99 \times 10^9/L$), ligeira (entre 100 e $149 \times 10^9/L$) e contagens normais ($\geq 150 \times 10^9/L$) - verificou-se uma concordância de 37.9% (kappa de Cohen=0.08, $p=NS$) entre o pré-operatório imediato e o pós-operatório precoce, de 32.8% (kappa de Cohen=0.002, $p=NS$) entre o pré-operatório imediato e o pós-operatório tardio, e de 70.7% (kappa de Cohen=0.01, $p=NS$) entre o pré-operatório imediato e a data do último contacto.

5.2.3.5. Linhas terapêuticas prévias e posteriores

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Os doentes foram submetidos em média a 1.2 ± 0.7 (mediana de 1, com intervalo de 1 a 3) agentes terapêuticos previamente à esplenectomia. Cruzando inicialmente o número de linhas terapêuticas prévias à esplenectomia com a contagem de plaquetas no pré-operatório imediato, não se encontrou qualquer correlação estatística ($p=NS$).

Na análise univariada, cruzando o número de linhas terapêuticas dirigidas à TIP prévias à esplenectomia com os valores de contagem de plaquetas obtidos após a esplenectomia, não se verificou qualquer correlação estatisticamente significativa, quer no pós-operatório precoce ($p=NS$), quer no pós-operatório tardio ($p=NS$), quer à data do último contacto ($p=NS$).

Os doentes foram submetidos em média a 0.9 ± 0.5 (mediana de 0.5, com intervalo de 0 a 3) agentes terapêuticos adicionais após esplenectomia.

Na análise univariada, cruzando o número de linhas terapêuticas subsequentes à esplenectomia com os valores de contagem de plaquetas à data do último contacto médico, não se verificou qualquer correlação estatisticamente significativa ($p=NS$).

5.2.4. Incidência de complicações peri-operatórias

Dos 58 doentes incluídos no estudo, 7 (12.1%) desenvolveram complicações intra-operatórias, pós-operatórias imediatas ou pós-operatórias precoces, *i.e.* até à data de alta, dos quais: 5 (71.4%) apresentaram complicações hemorrágicas (hemorragia intra-operatória da artéria esplénica, hemorragia intra-operatória da superfície do baço, hemorragia pós-operatória imediata, equimose em redor dos orifícios de laparoscopia e hematoma da região lombar esquerda) e 2 (28.6%) desenvolveram complicações infecciosas (infecção superficial da ferida cirúrgica e febre

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

sem foco que reverteu com antibioterapia) (Figura 28). No caso da doente submetida a esplenectomia por via laparoscópica foi necessária a conversão para a abordagem clássica, por efração da superfície do baço que desencadeou hemorragia intra-operatória incontrolável.

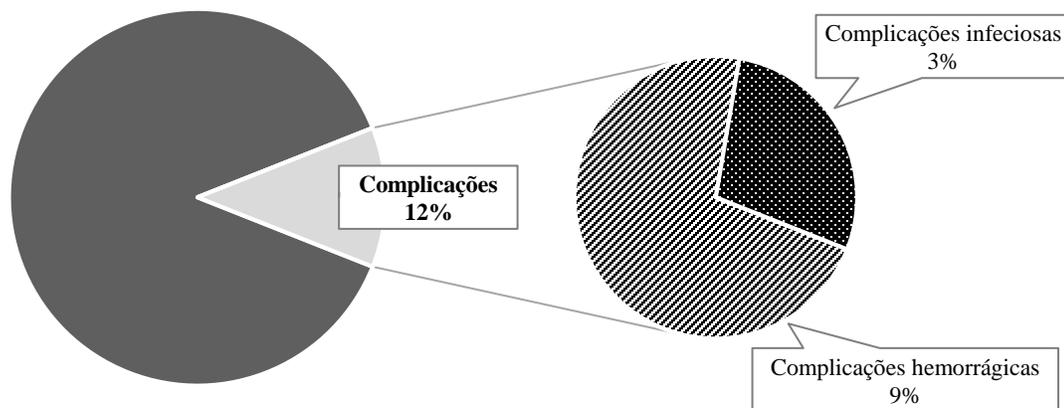


Figura 28: Taxa de complicações peri-operatórias: percentagem global de doentes que apresentaram complicações intra-operatórias ou pós-operatórias precoces e percentagem de doentes consoante o tipo de complicações que apresentaram (hemorrágicas ou infecciosas) (n=58).

6. DISCUSSÃO

O reconhecimento do papel da esplenectomia na abordagem da TIP é já bastante antigo, prévio ao atual paradigma terapêutico de 1ª linha;² no entanto, a sua indicação terapêutica tem vindo a regredir: não muito antes de ser rotulada como a opção terapêutica *gold-standard* de 2ª linha⁶ a esplenectomia chegou a ser aplicada e citada como 1ª linha terapêutica,² e, presentemente, assiste-se a um diferimento da sua indicação para uma 3ª linha¹⁸.

É um facto que a esplenectomia permanece como a única opção terapêutica que oferece uma remissão sustentada, frequentemente sem necessidade de qualquer tratamento adicional um ano ou mais após a realização do procedimento numa proporção substancial de doentes (Tabela 7 [consultar tabela em anexo pela sua dimensão em formato A3]),^{1,3,5-19} mesmo após o advento dos novos agentes, considerando que as taxas de remissão sustentada com a administração de rituximab são dececionantes³⁻⁵ e os TPO-RAs apenas raramente produzem remissões sustentadas após a sua interrupção³⁻⁶.

Todavia, seja pela morbimortalidade a curto e a longo prazo associada a este procedimento (Tabelas 8 e 9 [consultar tabelas em anexo pela sua dimensão em formato A3]),^{2-5,7,8,10,14,15,19} seja pela expectativa da ocorrência de remissões tardias,^{1,3-5} seja pela carência de preditores da resposta (Tabela 10 [consultar tabela em anexo pela sua dimensão em formato A3]),^{2,3,5,7,8,10-17,19} seja pela variada disponibilidade de agentes terapêuticos,²⁻⁶ seja pela difusão da informação via Internet ou por grupos que intercedem em defesa do doente,⁵ seja pela popularização do modelo biopsicossocial e da intervenção terapêutica individualizada,²⁻⁵ tanto o médico como o doente são cada vez mais coagidos a renunciar à realização da esplenectomia ou a optar pelo seu diferimento^{1,5}. Pelas mesmas razões, persiste o debate internacional quanto ao algoritmo terapêutico dirigido a

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

doentes que não respondem à terapêutica de 1ª linha, e ao posicionamento da esplenectomia nesse panorama²⁻⁶.

Com o objetivo de perceber o impacto desta evolução do paradigma da abordagem cirúrgica na TIP no nosso país, ao mesmo tempo que se reapreciava a eficácia da esplenectomia a curto e longo prazo e se tentava identificar alguns fatores pré-operatórios preditores do *outcome* destes doentes, realizou-se um estudo epidemiológico retrospectivo na totalidade dos doentes submetidos a esplenectomia como abordagem terapêutica da TIP nos últimos 10 anos num único centro, ainda que um dos maiores de Portugal.

Cerca de dois terços dos doentes dos 58 incluídos neste estudo eram do sexo feminino, achado que vai ao encontro dos resultados de estudos epidemiológicos que sugerem que a TIP em indivíduos com idades compreendidas entre os 30 e os 60 anos é mais prevalente em doentes do sexo feminino, portanto mulheres em idade fértil,^{2,3} ainda que, de uma forma geral, a incidência da TIP em adultos seja aproximadamente igual em ambos os sexos³.

Curiosamente, a idade média das doentes do sexo feminino submetidas a esplenectomia foi significativamente inferior ao sexo masculino ($p=0.03$); no entanto, foram os doentes do sexo masculino que se apresentaram com trombocitopenias significativamente mais graves ($p=0.029$), com registo de contagem de plaquetas pré-operatória inferior a $70 \times 10^9/L$ em mais de 60% dos homens *versus* menos de metade das mulheres.

A coincidência destes fatores é congruente possivelmente com um atraso no encaminhamento dos doentes do sexo masculino, por uma multiplicidade de fatores putativos, como por exemplo uma *compliance* duvidosa em termos de seguimento regular nos Cuidados Primários, ou a desvalorização das manifestações clínicas. Por outro lado, os resultados também

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

poderão ser explicados por uma maior precocidade na identificação e referenciação de doentes do sexo feminino com graus ligeiros de trombocitopenia, nomeadamente secundário a diferenças na apresentação clínica, uma vez que mulheres com TIP crónica podem apresentar fluxos menstruais muito abundantes que interferem com as suas atividades de vida diárias ou desencadeiam uma anemia por défice de ferro,⁴ e que podem antecipar o diagnóstico e influenciar a decisão de tratar. Também a tendência da TIP de coexistir com outras doenças autoimunes sistémicas⁵, que são significativamente mais prevalentes nas doentes do sexo feminino em idade fértil, pode explicar que trombocitopenias mais ligeiras sejam especificamente procuradas e precocemente identificadas em mulheres jovens seguidas regularmente em consulta de doenças autoimunes, permitindo um diagnóstico mais precoce da TIP.

De uma forma geral, apenas doentes com TIP que apresentem sintomas hemorrágicos ou que se considerem de elevado risco hemorrágico têm indicação terapêutica,⁵ devendo evitar-se o tratamento supérfluo de indivíduos assintomáticos com graus ligeiros de trombocitopenia.^{1,2} O problema é que o risco hemorrágico é multifatorial e a sua avaliação complexa,⁵ pelo que o limiar de contagem de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$ é habitualmente empregue como marcador indireto de risco⁵ e recomendado pela maioria das diretrizes internacionais,¹ incluindo as diretrizes da *British Society of Haematology*, publicadas em 2003,² e as diretrizes atualizadas da ASH, publicadas em 2011⁴.

Acontece que, no presente estudo, menos de 20% dos doentes apresentaram-se com contagem de plaquetas inferiores a $30 \times 10^9/L$ e mais de 30% com contagem de plaquetas iguais ou superiores a $100 \times 10^9/L$ cerca de 3 dias, em média, antes da cirurgia, e o valor médio de contagem de plaquetas pré-operatória foi de $88.2 \times 10^9/L$. Perante este achado, há a considerar os vários fatores que podem estar na génese da indicação de esplenectomizar doentes com contagem de plaquetas

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

iguais ou superiores $30 \times 10^9/L$, ou mesmo, iguais ou superiores $100 \times 10^9/L$: em primeiro lugar, o valor limiar de contagem de plaquetas inferiores $30 \times 10^9/L$ foi estabelecido como *trigger* para iniciar o tratamento, e não como indicação para a realização de esplenectomia em particular, que habitualmente é considerada apenas numa 2ª linha terapêutica; inclusivamente, na mais recente atualização das diretrizes da ASH este limiar é definido como especificamente orientador do tratamento de doentes recém-diagnosticados⁴.

Em segundo lugar, o objetivo terapêutico fundamental é obter contagens plaquetárias seguras, portanto, que previnam a ocorrência de hemorragias, e nem tanto a “normalização” deste parâmetro^{1,2,4}, já que o risco de hemorragia correlaciona-se em certa medida, mas não completamente, com o grau de trombocitopenia³.

Em terceiro lugar, e em posição de destaque, está a verdade universal que dita que a decisão de tratar deve ter em conta vários aspetos individuais do doente, além da apresentação clínica²⁻⁴. Desde logo devem ser considerados os fatores promotores ou associados a risco hemorrágico para além da diminuição da contagem de plaquetas, nomeadamente: a idade crescente^{1,3-5} (considerado um dos principais fatores de risco hemorrágico⁴); uma história prévia de hemorragia^{4,5}; um diagnóstico de disfunção plaquetária ou outros distúrbios da hemóstase associados a hemorragia³; comorbilidades que predisponham comprovadamente para a ocorrência de eventos hemorrágicos³⁻⁵; a toma de medicação não dirigida à TIP que possa estar associada a risco hemorrágico^{3,5}, como a terapêutica anticoagulante inevitável³; a previsão de potenciais intervenções passíveis de desencadear eventos hemorrágicos^{2,3}; risco traumático acrescido^{3,5}, com especial atenção para aspetos que predispõem a eventos traumáticos como a profissão, estilo de vida e o nível de atividade física do doente³⁻⁵; ou mesmo a coincidência de fatores de risco para hemorragia (*e.g.* hipertensão e idade avançada)³. Outros fatores individuais relevantes que contribuem para a gestão da indicação

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

para tratamento incluem: a tolerância do doente aos potenciais efeitos secundários e complicações de terapêuticas específicas^{3,4}; a acessibilidade aos cuidados de saúde³; assim como as preferências^{3,4}, as expectativas³ e a preocupação³ do doente relativamente a esta doença e seu tratamento.

Adicionalmente, tendo em conta que a esplenectomia é um procedimento cirúrgico *major* suscetível de induzir eventos hemorrágicos, está recomendada a sua realização apenas mediante um valor de contagem de plaquetas mínimo, mais elevado do que o limiar previamente citado, sendo que as diretrizes da *British Society of Haematology*² e o *International Consensus Report*³ sugerem um limiar de contagem de plaquetas superior ou igual a $80 \times 10^9/L$ aquando da realização de cirurgias *major*. Lamentavelmente, não conseguimos aferir com certeza, através da consulta dos processos clínicos dos doentes incluídos neste estudo, se os mesmos foram ou não submetidos a terapêuticas pontuais pré-operatórias com o objetivo de obter elevações, ainda que temporárias, da contagem de plaquetas pré-operatória que condicionassem os valores que observámos na nossa análise do pré-operatório imediato.

Na nossa unidade hospital, assistiu-se globalmente a uma diminuição da taxa de realização de esplenectomias ao longo do tempo, uma vez que mais de 50% dos doentes incluídos no estudo realizaram esplenectomia entre 2006 e 2009, dos quais cerca de metade foram submetidos à intervenção só no ano de 2006, e menos de 10% dos doentes foram submetidos a esplenectomia a partir de 2014, o que confirma a recente tendência para a evicção ou diferimento da realização de esplenectomia^{1,5,20}; este achado está, também, de acordo com o registo de taxas de realização de esplenectomia em doentes com TIP na ordem dos 20 a 25% na primeira década do século XXI, em contraposição às taxas de 50 a 60% ou mais nas coortes de publicações mais antigas²⁰.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Todavia, os resultados deste estudo sugerem alguma oscilação desta tendência, considerando a taxa de realização de esplenectomia crescente entre 2010 e 2012 e a queda abrupta na transição do ano de 2012 para 2013. O crescimento singular do número de esplenectomias realizadas coincidiu precisamente com a data da publicação do *International Consensus Report*³ e da atualização das diretrizes da ASH⁴, em 2010 e 2011, respetivamente; sem esquecer que tais diretrizes internacionais conservam a recomendação de realizar esplenectomia como opção terapêutica de 2ª linha sem atribuir um grau mais elevado de preferência aos novos agentes terapêuticos, cujo advento parece estar intimamente relacionado com o decréscimo global posterior da taxa de realização de esplenectomias em doentes com TIP.

Em termos de via de abordagem cirúrgica, cerca de três quartos dos doentes incluídos no estudo foram submetidos a esplenectomia por via laparoscópica, compreendendo apenas um caso de conversão para uma abordagem clássica, e a progressão global foi justamente no sentido da preferência pela via de abordagem minimamente invasiva. Entre 2006 e 2015 a taxa de realização de esplenectomia por via laparoscópica cresceu de 60% para 100%, um cenário que traduz a constituição da esplenectomia laparoscópica como via de abordagem cirúrgica *gold-standard* em razão das suas múltiplas vantagens, que para além dos benefícios estéticos, incluem: ser menos traumática, desencadear menos dor pós-operatória e estar associada a menores taxas de complicações, com conseqüente redução do tempo de internamento hospitalar e rápido retorno ao trabalho⁵; vantagens estas que contribuem para a redução dos custos desta opção terapêutica⁵. Por outro lado, a abordagem laparoscópica não está associada a um aumento da frequência da não deteção de baços acessórios,⁵ e a taxa de conversão para laparotomia aberta é de apenas 5 a 15%⁵, ainda assim marcadamente superior à taxa registada neste estudo de 1.7%. De qualquer forma, de

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

acordo com última atualização das diretrizes da ASH⁴, em doentes medicamente aptos a qualquer uma das abordagens cirúrgicas, ambas as vias oferecem taxas de eficácia semelhantes.

Curiosamente, em 2016 a taxa de realização de esplenectomias por via laparoscópica foi de 0%, uma vez que todas as 3 cirurgias realizadas nesse ano foram por via clássica. Vários motivos podem ser apontados para a plausibilidade deste achado, no entanto razões de ordem interna hospitalar (como a disponibilidade de instrumental laparoscópico para o momento da cirurgia), de ordem cirúrgica (como a experiência e a preferência da equipa operatória envolvida), ou de ordem individual (como a preferência do doente ou as suas comorbilidades), parecem mais concordantes com esta inversão da tendência do que propriamente qualquer indicação ou recomendação de carácter internacional sustentada na Medicina Baseada na Evidência (MBE).

A esplenectomia é um procedimento cirúrgico indicado na TIP por ser a opção terapêutica que oferece a melhor oportunidade de cura ao permitir a remoção do local primário de destruição das plaquetas, e um importante local mediador da produção de anticorpos antiplaquetários numa grande proporção de doentes.⁵ De acordo com a evidência disponível até à data, mais de 85% dos doentes com TIP respondem a curto prazo após a realização de esplenectomia, e, ainda que 15 a 30% destes doentes venham a recidivar, particularmente nos primeiros 2 a 4 anos, efetivamente mais de 60% do total de doentes submetidos a esplenectomia por TIP mantêm respostas sustentadas por períodos de seguimento superiores a 1 ano e até 20 anos sem necessidade de qualquer terapêutica adicional; portanto, mesmo à luz das mais recentes publicações, a esplenectomia é curativa na maioria dos doentes (Tabela 7 [consultar tabela em anexo pela sua dimensão em formato A3]).^{2,3,5,7-19}

É um facto que o conceito de “cura” não é perfeitamente sobreponível entre as várias publicações previamente citadas; no entanto, com exceção dos artigos de revisão^{7,9} ou aqueles

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

publicados antes do ano de 2009⁸, que entram em consideração com critérios de resposta ligeiramente diferentes e mais heterogéneos, todas as demais publicações¹⁰⁻¹⁹ aplicam os atuais critérios de qualidade de resposta (Tabela 11), elaborados pelo IGW e publicados em 2009,¹ que definem: a resposta completa (RC) como a obtenção de contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$; a resposta (R) como a obtenção de contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ mas $\geq 30 \times 10^9/L$ e a elevação desse valor, relativamente aos valores basais, pelo menos para o dobro; e a ausência de resposta (AR) como a manutenção de contagem de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ ou uma elevação inferior ao dobro dos valores basais; sendo que a definição de qualquer forma de resposta requer a resolução concomitante de quaisquer sintomas hemorrágicos.

Tabela 11: Critérios de qualidade de resposta ao tratamento da ITP primária com base nas recomendações do IWG.

Resposta completa (RC)	Contagens plaquetárias $\geq 100 \times 10^9/L$ * E Ausência de hemorragia.
Resposta (R)	Contagens plaquetárias $\geq 30 \times 10^9/L$ * E Elevação dos valores das contagens plaquetárias de, pelo menos, 2 vezes relativamente aos valores basais* [‡] E Ausência de hemorragia
Ausência de resposta (AR)	Contagens plaquetárias $< 30 \times 10^9/L$ * OU Elevação dos valores das contagens plaquetárias inferior a 2 vezes relativamente aos valores basais* [‡] OU Hemorragia
Perda de resposta	Perda de RC Contagens plaquetárias $< 100 \times 10^9/L$ * OU

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

	Hemorragia
	Contagens plaquetárias $< 30 \times 10^9/L$ *
	OU
Perda de R	Elevação dos valores das contagens plaquetárias inferior a 2 vezes relativamente aos valores basais* ‡
	OU
	Hemorragia

* As contagens plaquetárias devem ser confirmadas, pelo menos, em 2 ocasiões distintas, espaçadas:

- pelo menos 7 dias, na definição da RC e R;
- pelo menos 1 dia, na definição da AR e perda de resposta.

‡ Os valores basais de contagens plaquetárias dizem respeito às contagens plaquetárias à data do início do tratamento em investigação; no caso particular da avaliação da resposta após a esplenectomia os valores basais de contagens plaquetárias dizem respeito às contagens plaquetárias antes do doente ser tratado pela primeira vez, portanto, antes do tratamento inicial.

Adaptado da Tabela 2 de Rodeghiero *et al.* 2009¹ e da Tabela 3 de Neunert *et al.* 2011⁴.

Ao contrário das publicações previamente citadas, no presente estudo não dispomos da totalidade dos dados necessários para recategorizar e reclassificar a resposta ao tratamento de acordo com estas diretrizes, nomeadamente pela impossibilidade de obter os valores *basais* de contagem de plaquetas, que correspondem à contagem de plaquetas prévia ao tratamento inicial e não no pré-operatório imediato antes da esplenectomia, como analisámos no nosso estudo ¹. De qualquer forma, os resultados confirmam uma excelente taxa de resposta inicial após a realização de esplenectomia, na medida em que a curto prazo, *i.e.* à data de alta, apenas um doente apresentou contagem de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ e quase 90% dos doentes apresentaram contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$; adicionalmente, o valor médio de contagem de plaquetas no pós-operatório precoce foi de $268.4 \times 10^9/L$, portanto cerca de 3 vezes superior à contagem de plaquetas pré-esplenectomia, mesmo considerando a hipótese dos doentes terem realizado terapêutica de reforço pré-operatória com agentes de 1ª linha por forma a garantir um limiar de contagem de plaquetas adequado à concretização de tal procedimento cirúrgico *major*.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Cerca de 3 meses após a esplenectomia, a contagem média de plaquetas manteve-se aproximadamente constante; no entanto, tal como seria de esperar, houve registo de recidivas, com um decréscimo da percentagem de doentes em resposta completa (contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$) de 88% para 81%; na verdade, verificámos que houve doentes que foram submetidos a esplenectomia com critérios de resposta completa (embora se aceite que artificialmente induzida) e que perderam resposta completa no pós-operatório (1.7% no pós-operatório precoce; 5.2% no pós-operatório tardio).

A longo prazo, *i.e.* após um período de seguimento de 4 anos em mediana, os resultados parecem também confirmar uma boa taxa de resposta sustentada, na medida em que a contagem média de plaquetas foi apenas ligeiramente inferior àquela obtida numa resposta inicial, mas com um aumento na percentagem de doentes com contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ (de 81% para 86%). Todavia, este último achado deve ser interpretado à luz do facto de alguns doentes que recidivaram ou que não responderam à esplenectomia terem sido tratados com terapêuticas adicionais subsequentes dirigidas à TIP.

Assim, não se pode assumir que a taxa de sucesso terapêutico implícita nos resultados obtidos esteja invariavelmente relacionada com a realização de esplenectomia, sobretudo considerando que alguns destes doentes apresentaram períodos de seguimento próximos dos 10 anos; não pode, ainda, ser excluída a hipótese de remissão espontânea tardia. Neste contexto, contudo, importa destacar e reforçar uma outra vantagem relevante desta abordagem terapêutica, que é o facto de o insucesso terapêutico da esplenectomia não comprometer a resposta dos doentes à maioria das outras opções terapêuticas⁵, como também ficou demonstrado na nossa série.

De uma forma geral, a resposta à esplenectomia não pode ser prevista com base em critérios clínicos facilmente acessíveis,⁵ e por outro lado, também não existe nenhum teste amplamente

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

reconhecido capaz de prever a resposta de cada doente à esplenectomia³. De qualquer forma, muitos fatores têm sido estudados quanto à sua acuidade na previsão da resposta à esplenectomia, sendo o resumo de alguns destes estudos apresentado na Tabela 10 (consultar tabela em anexo pela sua dimensão em formato A3);^{2,3,5,7,8,10-17,19} no entanto, nenhum destes provou ser um fator preditor com validade consistente.^{7,8,10-17,19}

Ainda assim, alguns fatores são recorrentemente reportados apontados como potenciais preditores da resposta à esplenectomia, nomeadamente: a resposta prévia a agentes terapêuticos de 1ª linha, com destaque para os doentes sensíveis aos corticosteroides; valores elevados de contagem de plaquetas pré-esplenectomia, assim como valores elevados de contagem de plaquetas pós-esplenectomia; e ainda o sequestro predominantemente esplénico em estudos da cinética das plaquetas.^{2,3,5,7,8,10-17,19} A idade é também um potencial fator preditor muitas vezes investigado, e em algumas séries os doentes mais jovens apresentam taxas de resposta estável à esplenectomia significativamente melhores;^{7,8,12,19} em oposição, em muitos outros estudos esta correlação não é estatisticamente significativa ou não está bem esclarecida^{5,7,8,10-12,15,17,19}.

Neste nosso estudo, apenas a via de abordagem cirúrgica, a idade à data da esplenectomia e a contagem de plaquetas pré-operatória imediata apresentaram alguma correlação significativa com os valores de contagem de plaquetas obtidos após esplenectomia, mas apenas a contagem de plaquetas pré-operatória imediata apresentou uma correlação temporalmente constante: a via clássica de abordagem cirúrgica apenas se relacionou significativamente com uma resposta plaquetária positiva aos 3 meses pós-esplenectomia ($p=0.012$); a idade apenas se correlacionou significativamente e inversamente com a resposta plaquetária a longo prazo pós-esplenectomia ($r=-0.35$ e $p=0.007$); e a contagem de plaquetas pré-esplenectomia foi diretamente proporcional

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

à contagem de plaquetas pós-esplenectomia, quer no pós-operatório precoce ($r=0.29$ e $p=0.027$), quer no pós-operatório tardio ($r=0.48$ e $p=0.0003$), quer à data do último contacto ($r=0.33$ e $p=0.01$).

Mais importante do que a correlação esporádica entre a via de abordagem cirúrgica e a resposta à esplenectomia, é o achado de que os doentes mais novos tendem a apresentar melhores taxas de resposta à esplenectomia a longo prazo, assim como a observação de que os doentes com contagens de plaquetas imediatamente prévias à esplenectomia mais elevadas tendem a apresentar melhores taxas de resposta à esplenectomia a curto e a longo prazo; no entanto, aqui os resultados poderão ser enviesados pela administração de eventuais terapêuticas adicionais dirigidas à TIP durante o seguimento dos doentes pós-esplenectomia, apesar de, em análise univariada, não termos identificado qualquer correlação entre as contagens de plaquetas finais e o número de linhas terapêuticas administradas após a esplenectomia.

Na verdade, de acordo com as diretrizes da *British Society of Haematology*² e *International Consensus Report*³, a avaliação do padrão de sequestro de plaquetas autólogas marcadas com índio radioativo parece ser o teste preditor da resposta à esplenectomia mais sensível por oferecer evidência objetiva quanto à qualidade da resposta, recomendando a sua realização antes da esplenectomia caso a sua aplicação se venha a tornar mais amplamente disponível. Contudo, este é um teste caro, não-inócuo, e indisponível na maioria dos centros, pelo que a sua utilidade na prática clínica diária permanece limitada.

A esplenectomia é um procedimento invasivo que está associado a morbimortalidade a curto prazo, essencialmente relacionada com a anestesia geral e a cirurgia propriamente dita, e a longo prazo relacionada com a perda das funções do baço.⁵ Um resumo dos resultados de vários estudos relativamente recentes neste âmbito é apresentado nas Tabelas 8 e 9 (consultar tabelas em anexo pela sua dimensão em formato A3). A taxa de ocorrência de complicações reportada varia

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

consideravelmente;³ de uma forma geral, a taxa global de ocorrência de complicações peri-operatórias reportada é da ordem dos 10%,^{7,15} ainda que alguns estudos, sobretudo publicações mais antigas, reportem taxas superiores, na ordem dos 20%². Em sintonia com as estatísticas mais recentes, neste estudo registou-se uma taxa global de ocorrência de complicações peri-operatórias de 12.1%.

A maior parte das complicações peri-operatórias da esplenectomia são de carácter infeccioso, hemorrágico ou tromboembólico, com as complicações infecciosas e hemorrágicas a competirem pelo primeiro lugar.^{3-5,7,8,14,15,19} Outras complicações que devem ser discutidas com o doente ao obter o seu consentimento para a realização do procedimento cirúrgico incluem: a necessidade de transfusões, a formação de hérnias ou aderências abdominais que podem resultar em oclusão intestinal, a ocorrência de paralisias nervosas, ou a ocorrência de complicações pancreáticas como a pancreatite ou a constituição de trajetos fistulosos pancreáticos.^{4,7,8,14,15,19}

Neste estudo predominaram as complicações intra-operatórias ou pós-operatórias precoces de carácter hemorrágico, na medida em que cerca de três quartos dos doentes que desenvolveram complicações peri-operatórias apresentaram uma forma de manifestação hemorrágica, com registo de complicações infecciosas nos demais doentes.

Quanto às complicações pós-esplenectomia a longo prazo, as taxas reportadas são ainda mais discordantes; no entanto, destaca-se a ocorrência de complicações infecciosas em 8-32% dos doentes^{8,10,19} e de complicações tromboembólicas em até 10% doentes^{5,8,10,15,19}. O mecanismo de base das principais complicações a longo prazo após esplenectomia pouco difere daquelas que ocorrem no período peri-operatório, com predomínio evidente das complicações de carácter infeccioso; no entanto, a ocorrência de episódios de sépsis desencadeados por bactérias encapsuladas e de fenómenos vasculares assume particular relevância.^{3-5,7,8,10,14,15,19}

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Há muito que se sabe que os doentes esplenectomizados apresentam o risco acrescido para o resto da sua vida de virem a desenvolver infeções graves potencialmente fatais por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, e *Haemophilus influenzae*.^{3,5}

Por outro lado, a esplenectomia pode também estar associada a um aumento da morbidade por motivo da ocorrência de complicações vasculares como o tromboembolismo venoso ou aterosclerose e vários fatores têm vindo a ser implicados no estado de hipercoagulabilidade destes doentes, como: a elevação de micropartículas derivadas de agentes pró-coagulantes, a ativação plaquetária, o distúrbio e ativação do endotélio vascular, a alteração do perfil lipídico e a trombocitose persistente.⁵ Estes doentes devem, assim, ser submetidos a uma tromboprofilaxia pós-operatória adequada.³

Neste estudo, em que apenas foi possível obter o registo das complicações intra-operatórias e pós-operatórias precoces da esplenectomia, não houve registo de complicações fatais; no entanto, este procedimento cirúrgico pode estar associado a mortalidade, quer a curto prazo, quer a longo prazo^{2-5,7,10,14,19}. A taxa de mortalidade peri-operatória tende a ser inferior a 1%, na medida em que muitas publicações, à semelhança do presente estudo, reportam taxas de mortalidade peri-operatória nula,^{2,3,5,7,14,15,19} e os eventos hemorrágicos parecem ser uma causa importante de mortalidade peri-operatória, particularmente formas de hemorragia intra-abdominal^{7,14}. Quanto à mortalidade da esplenectomia a longo prazo, Vianelli *et al.*¹⁰ reportam uma taxa muito elevada, de 15.9%; no entanto, neste estudo, publicado no ano de 2013, o período mediano de seguimento dos doentes foi de 20 anos. Mais recentemente, Guan *et al.*¹⁹ reportam uma taxa de mortalidade a longo prazo após esplenectomia de 1.7%. Acontece que, ainda que este procedimento cirúrgico possa estar associado a complicações com curso fatal, alguns estudos sugerem que esta taxa de

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

mortalidade é significativamente inferior àquela de doentes com TIP submetidos a outras abordagens terapêuticas.⁵

Atualmente a maioria das complicações da esplenectomia são pouco frequentes e preveníveis ou tratáveis, e vários fatores têm contribuído para a sua redução, nomeadamente: a seleção e preparação cuidada dos doentes, através da exclusão de doentes com comorbilidades severas e de doentes idosos, da otimização peri-operatória das contagens plaquetárias e da generalização da profilaxia antibiótica e trombótica; a preferência pela abordagem laparoscópica; e generalização da vacinação e tromboprolifaxia de acordo com as diretrizes internacionais e nacionais.⁵ Por outro lado, há pouca evidência que sugira que a esplenectomia está associada a maior mortalidade e morbidade a longo-prazo comparativamente com as outras opções terapêuticas, especialmente mediante a orientação apropriada dos doentes.⁵

É estranho pensar que uma abordagem terapêutica tão antiga e tão invasiva como a esplenectomia conservasse a sua aplicação até aos dias de hoje sofrendo apenas uma subtil despromoção para uma 2ª linha terapêutica; contudo, toda a evidência disponível até à data atesta o potencial curativo desta abordagem, que proporciona respostas estáveis na maioria dos doentes, mesmo os doentes que não obtiveram remissões duradouras com o esquema terapêutico de 1ª linha, um *outcome* inigualável ao obtido por doentes submetidos a qualquer outra opção terapêutica disponível. Aparte da supremacia terapêutica da esplenectomia, pelo menos duas grandes desvantagens não negligenciáveis são intrínsecas a esta abordagem: a imprevisibilidade da resposta e a morbimortalidade a curto e longo prazo associada.

Quanto à complexidade da previsão do *outcome* dos doentes, a incerteza persiste, e continua por desvendar o “preditor-chave” da resposta à esplenectomia; o padrão de sequestro de plaquetas autólogas marcadas com índio radioativo aparenta ser um bom candidato, mais fidedigno do que

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

qualquer parâmetro demográfico, do que a resposta a terapêuticas prévias, ou, mesmo, do que a contagem de plaquetas pré ou pós-operatória.

Por outro lado, a morbimortalidade é inevitável considerando a natureza cirúrgica e invasiva deste procedimento, sem esquecer que o baço, não sendo um órgão vital, desempenha funções imunológicas de relevo; no entanto, parece que os esforços de uma medicina empenhada em adotar o modelo biopsicossocial e em alicerçar-se na evidência estão a compensar, influenciado de forma positiva as taxas de morbidade e mortalidade peri-operatórias.

Perante o histórico de publicações com foco para a esplenectomia como opção terapêutica na TIP poderia tender-se a sucumbir à aparente falta de originalidade desta temática e deste estudo; contudo, não são poucas as lacunas que preenchem este cenário, e mesmo as diretrizes internacionais²⁻⁴ transparecem falta de evidência capaz de sustentar a indicação terapêutica da esplenectomia.

Assim, o investimento em estudos epidemiológicos a longo prazo merece mais crédito, dando primazia a estudos que incluam grandes amostras populacionais com longos períodos de seguimento. Cada vez mais deve socorrer-se à atividade investigacional para tentar desvendar o futuro da esplenectomia e prever as oscilações da sua aplicação e a qualidade da sua indicação, que presentemente permanece inconstante. A literatura tem sido consistentemente consensual quanto à necessidade de desenvolver ensaios clínicos que comparem a esplenectomia com outras opções terapêuticas médicas com indicação na TIP, especialmente agentes de 2ª linha; contudo a lacuna persiste e, com o advento comparativamente recente do rituximab e dos TPO-RAs como agentes de 2ª linha na TIP, este dilema apenas se agravou. Portanto, não nos parece demais repetir e deixar e sublinhar a importância da realização futura destes ensaios clínicos.

7. CONCLUSÃO

Este trabalho, que combina uma breve revisão da literatura com um estudo epidemiológico retrospectivo a longo prazo, permitiu reunir e resumir a evidência publicada e experimental, para sistematizar as características que melhor definem o doente com TIP idealmente candidato à realização de esplenectomia.

Se, por um lado, a exploração minuciosa de algumas publicações, com particular incidência nas principais diretrizes internacionais, permitiu recriar a linha de evolução temporal da realização da esplenectomia em doentes com TIP e reunir todas as idiosincrasias desta abordagem em contraposição com as demais opções terapêuticas disponíveis, por outro lado, a aventura estatística pela casuística do HUC-CHUC, EPE, permitiu alcançar uma breve revisão epidemiológica da prática terapêutica da esplenectomia no maior hospital da região Centro do país.

Uma abordagem terapêutica invasiva tão antiga tenderia a desaparecer da prática clínica e a servir apenas de referência histórica nas atuais publicações, ou, então, a sofrer tal reformulação que se tornaria irreconhecível; no entanto, a esplenectomia continua a aparecer nos títulos de publicações dedicadas à TIP, muitas vezes como ator principal, conservando exatamente o mesmo princípio que conduziu à sua indicação pela primeira vez como terapêutica da TIP; e, porém, toda

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

esta investigação ainda não é suficiente. Mais estudos epidemiológicos a longo prazo e ensaios clínicos comparativos são necessários para dar resposta às várias questões que permanecem por esclarecer e outras novas, que a inevitabilidade da mudança dos tempos vai colocando.

Nesta segunda década do século XXI são já poucos aqueles que ainda questionam a excelência da taxa de eficácia da esplenectomia em doentes com TIP; contudo, outros focos de incerteza despertam a atenção dos médicos e investigadores, como a natureza do melhor preditor da resposta à esplenectomia, a taxa de morbimortalidade a longo prazo diretamente relacionada com a condição de asplenia e mecanismos de defesa, ou a comparação de robusta evidência dos *outcomes* condicionados pela esplenectomia *versus* outras opções terapêuticas de 2ª linha, e é na mira destas problemáticas que devem ser desenvolvidos futuros trabalhos.

8. AGRADECIMENTOS

“Tese”, “dissertação”, “artigo”, “trabalho final”... Agora que conto com mais 100 páginas de experiência do que quando embarquei nesta aventura, tenho quase a certeza (portanto, com um nível de evidência bastante razoável) que o tipo de tarefa que me propus a desenvolver há cerca de um ano atrás tem mais designações validadas do que o meu objeto de estudo; e, como se não bastasse o terror quantitativo da terminologia desta entidade incompreendida, qualquer um destes, aparentemente singelos, conceitos é dotado daquela dose de ansiedade contraproducente que, em vez de contribuir para o sucesso académico, apenas cria um ciclo vicioso de preocupação excessiva e incapacidade académica .

Posto isto, seria expectável que eu começasse já aqui a dissertar sobre aquela temática já muito debatida que é o “nunca imaginei que iria conseguir vencer o desafio que estas folhas, previamente em branco, me lançaram”; mas não! A dissertação fica para depois, e, este espaço, guardei-o, não para mim, mas para aqueles que verdadeiramente o merecem! Estas linhas, que já vão longas, servem para deixar um grande bem-haja àqueles que deram aquele empurrãozinho para me libertar do tal ciclo de ansiedade inutilizadora e me orientaram científica e emocionalmente no sentido da elaboração destas frases que aqui ficam materializadas.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

Assim, começo por agradecer à Professora Doutora Ana Bela Sarmiento Ribeiro, minha orientadora, pelo consentimento devidamente ponderado do tema deste trabalho, pela disponibilidade para auxílio em diversas situações, e pela excelência da orientação científica, que transbordava conhecimento teórico e prático.

Palavras não são suficientes para agradecer àquela pessoa que, aparte dos escassos laços de relacionamento prévios, prontamente aceitou o fado de me assistir e orientar neste projeto. Refiro-me à minha co-orientadora, a Mestre Marta Pereira, a quem atribuo um sem número de qualidades, desde logo pelo carinho e amizade com que me recebeu. A sua disponibilidade e dedicação não foram mensuráveis, assim como, nunca assisti ao esgotar do *stock* de paciência para ensinar. Mesmo sem o poder para nomear pessoas ou atribuir quaisquer títulos, “indispensável” é a palavra que encontro para descrever a sua intervenção em todo o processo deste estudo.

Os demais agradecimentos não só são óbvios, como pecam pela falta de cumplicidade e gratidão, uma vez que jamais quaisquer palavras seriam verdadeiramente suficientes para retribuir a presença constante da minha família e amigos mais próximos na minha vida. Ainda assim, não poderia deixar esta minha obra à mercê daqueles com interesse nesta área sem referenciar aquelas pessoas que foram os meus pilares ao longo duma vida, e, portanto, ao longo da elaboração deste trabalho. Portanto, deixo nas linhas que me restam todos os agradecimentos que aí couberem dirigidos aos meus pais, ao meu irmão & companhia, a todos aqueles que, como eu, carregam com orgulho os nomes “Cavaleiro de Carvalho” e “Leitão” e àqueles amigos que, apesar de poucos, posso efetivamente chamar “amigos”.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-2393. doi:10.1182/blood-2008-07-162503.
2. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003;120(4):574-596. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x.
3. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186. doi:10.1182/blood-2009-06-225565.
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-4207. doi:10.1182/blood-2010-08-302984.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

5. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012;120(5):960-969. doi:10.1182/blood-2011-12-309153.
6. Rodeghiero F, Ruggeri M. ITP and international guidelines: What do we know, what do we need? *Presse Med*. 2014;43(4):e61-e67. doi:10.1016/j.lpm.2014.02.004.
7. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura : a systematic review to assess long-term platelet count responses , prediction of response , and surgical complications Review article Splenectomy for adult patients with idiopathic. *Blood*. 2004;104(104):2623-2634. doi:10.1182/blood-2004-03-1168.
8. Vianelli N, Galli M, De Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: Long-term results of 402 cases. *Haematologica*. 2005;90(1):72-77.
9. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: A systematic review. *Am J Hematol*. 2009;84(11):743-748. doi:10.1002/ajh.21501.
10. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: A retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica*. 2013;98(6):875-880. doi:10.3324/haematol.2012.075648.
11. Vecchio R, Marchese S, Intagliata E, Swehli E, Ferla F, Cacciola E. Long-term results after splenectomy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: comparison between open

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

- and laparoscopic procedures. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013;23(3):192-198.
doi:10.1089/lap.2012.0146.
12. Montalvo J, Velazquez D, Pantoja JP, Sierra M, López-Karpovitch X, Herrera MF. Laparoscopic splenectomy for primary immune thrombocytopenia: clinical outcome and prognostic factors. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014;24(7):466-470.
doi:10.1089/lap.2013.0267.
13. Palandri F, Polverelli N, Catani L, et al. The choice of second-line therapy in steroid-resistant immune thrombocytopenia: Role of platelet kinetics in a single-centre long-term study. *Am J Hematol*. 2014;89(11):1047-1050. doi:10.1002/ajh.23823.
14. Qu Y, Xu J, Jiao C, Cheng Z, Ren S. Long-term outcomes of laparoscopic splenectomy versus open splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int Surg*. 2014;99(3):286-290. doi:10.9738/INTSURG-D-13-00175.1.
15. Rijcken E, Mees ST, Bisping G, et al. Laparoscopic splenectomy for medically refractory immune thrombocytopenia (ITP): A retrospective cohort study on longtime response predicting factors based on consensus criteria. *Int J Surg*. 2014;12(12):1428-1433.
doi:10.1016/j.ijssu.2014.10.012.
16. Vecchio R, Intagliata E, Corte F La, Marchese S, Cacciola RR, Cacciola E. Late results after splenectomy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Jsls*. 2015;19(1):e2013.00272. doi:10.4293/JSLS.2013.00272.
17. Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children : Splenectomy in ITP. *Ann Hematol*. 2016;95(9):1429-1434. doi:10.1007/s00277-016-2738-

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

- 3.
18. Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, et al. Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. *Am J Hematol*. 2016;91(4):E267-E272. doi:10.1002/ajh.24310.
19. Guan Y, Wang S, Xue F, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2016. doi:10.1111/ejh.12821.
20. Rodeghiero F, Ruggeri M. Is splenectomy still the gold standard for the treatment of chronic ITP? *Am J Hematol*. 2008;83(2):91. doi:10.1002/ajh.21109.
21. Cines DB, McMillan R. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(5):511-514. doi:10.1097/MOH.0b013e3282ba5552.
22. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr*. 2003;143(5):605-608. doi:10.1067/S0022-3476(03)00535-3.
23. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1995;98(5):436-442. doi:10.1016/S0002-9343(99)80342-8.
24. Sailer T, Lechner K, Panzer S, Kyrle PA, Pabinger I. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica*. 2006;91(8):1041-1045.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

25. Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. 2001;97(9):2549-2554.
26. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996;88(1):3-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8704187>.
27. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: Clinical course in 178 patients. *Eur J Haematol*. 2006;76(3):210-216. doi:10.1111/j.1600-0609.2005.00602.x.
28. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000;160(11):1630-1638.
29. Daou S, Federici L, Zimmer J, Maloysel F, Serraj K, Andrès E. Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients: A study of 47 cases from a single reference center. *Eur J Intern Med*. 2008;19(6):447-451. doi:10.1016/j.ejim.2007.07.006.
30. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999;94(3):909-913.
31. Kaya E, Erkurt MA, Aydogdu I, et al. Retrospective analysis of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura from Eastern Anatolia. *Med Princ Pract*. 2007;16(2):100-106. doi:10.1159/000098360.
32. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: A prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003;122(6):966-974.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04547.x.

33. Pamuk GE, Pamuk ON, Başlar Z, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol.* 2002;81(8):436-440. doi:10.1007/s00277-002-0488-x.
34. Vianelli N, Valdrè L, Fiacchini M, et al. Long-term follow-up of idiopathic thrombocytopenic purpura in 310 patients. *Haematologica.* 2001;86(5):504-509.
35. Zimmer J, Andrès E, Noel E, Koumarianou A, Blicklé JF, Maloysel F. Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: A cohort study of 201 patients from a single center. *Clin Lab Haematol.* 2004;26(2):137-142. doi:10.1111/j.1365-2257.2004.00591.x.
36. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a Thrombopoiesis-Stimulating Protein, for Chronic ITP. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1672-1681. doi:10.1056/NEJMoa054626.
37. JB B, Cheng G, MN S, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2237-2247 11p. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=jlh&AN=106003688&site=ehost-live&scope=site>.
38. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(5):535-556. doi:10.1097/MOH.0b013e3282b9748f.
39. George JN, Mathias SD, Go RS, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: Results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol.* 2009;144(3):409-415. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07464.x.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

40. Marieke Schoonen W, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database. *Br J Haematol.* 2009;145(2):235-244. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x.
41. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1991;77(1):31-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984800>.
42. George JN, El-Harake MA, Raskob GE. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 1994;331(18):1207-1211. doi:10.1056/NEJM199411033311807.
43. Chong BH. Diagnosis, treatment and pathophysiology of autoimmune thrombocytopenias. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1995;20(3):271-296. doi:10.1016/1040-8428(94)00160-U.
44. Schwartz J, Leber MD, Gillis S, Giunta A, Eldor A, Bussel JB. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol.* 2003;72(2):94-98. doi:10.1002/ajh.10253.
45. Johansson E, Engervall P, Landgren O, et al. Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol.* 2006;77(1):61-66. doi:10.1111/j.1600-0609.2006.00665.x.
46. Scaradavou a, Woo B, Woloski BMR, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood.* 1997;89(8):2689-2700. doi:10.1016/S0887-7963(97)80114-9.
47. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9664):641-648.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

doi:10.1016/S0140-6736(09)60402-5.

48. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403. doi:10.1016/S0140-6736(08)60203-2.
49. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113(10):2161-2171. doi:10.1182/blood-2008-04-150078.
50. Skoda RC, Tichelli a, Tyndall a, Hoffmann T, Gillessen S, Gratwohl a. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with chronic autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1997;99(1):56-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9359502>.
51. Law C, Marcaccio M, Tam P, Heddle N, Kelton JG. High-Dose Intravenous Immune Globulin and the Response to Splenectomy in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 1997;336(21):1494-1498. doi:10.1056/NEJM199705223362104.
52. Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE, Woloski BMR. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy? *Am J Hematol*. 2001;67(1):27-33. doi:10.1002/ajh.1072.
53. Chirletti P, Cardi M, Barillari P, et al. Surgical treatment of immune thrombocytopenic purpura. *World J Surg*. 16(5):1001-4-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1462608>.
Accessed March 29, 2017.
54. Najean Y, Rain JD, Billotey C. The site of destruction of autologous ¹¹¹In-labelled

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

- 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.* 1997;97(3):547-550. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9207397>. Accessed March 29, 2017.
55. Rossi G, Cattaneo C, Motta M, Pizzocaro C, Lanzi S, Pouchè A. Platelet kinetic study in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) refractory or relapsing after corticosteroid treatment. *Hematol J.* 2002;3(3):148-152. doi:10.1038/sj.thj.6200170.
 56. Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, Sobnack R, David Tai FW, Newland AC. Autologous ¹¹¹In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br J Haematol.* 2010;151(5):477-487. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08377.x.
 57. Cuker A, Cines DB. Evidence-Based Mini-Review: Is Indium-Labeled Autologous Platelet Scanning Predictive of Response to Splenectomy in Patients With Chronic Immune Thrombocytopenia? *Hematology.* 2010;2010(1):385-386. doi:10.1182/asheducation-2010.1.385.
 58. Keidar A, Sagi B, Szold A. Laparoscopic Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura in Patients with Severe Refractory Thrombocytopenia. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(2):116-119. doi:10.1159/000073856.
 59. Keidar A, Feldman M, Szold A. Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol.* 2005;80(2):95-100. doi:10.1002/ajh.20433.
 60. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk for hospital contact with infection in

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

- patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2009;151(8):546-555. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841456>. Accessed March 30, 2017.
61. Balmer P, Falconer M, McDonald P, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun*. 2004;72(1):332-337. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14688112>. Accessed March 30, 2017.
62. de Montalembert M, Lenoir G. Antibiotic prevention of pneumococcal infections in asplenic hosts: admission of insufficiency. *Ann Hematol*. 2004;83(1):18-21. doi:10.1007/s00277-003-0779-x.
63. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ*. 1996;312(7028):430-434. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8601117>. Accessed March 30, 2017.
64. McMullin M, Johnston G. Long term management of patients after splenectomy. *BMJ*. 1993;307(6916):1372-1373. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8274885>. Accessed March 30, 2017.
65. Makris M, Greaves M, Winfield DA, Preston FE, Lilleyman JS. Long-term management after splenectomy. Lifelong penicillin unproved in trials... *BMJ*. 1994;308(6921):131-132. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298391>. Accessed March 30, 2017.
66. Kaplinsky C, Spirer Z. Post-splenectomy antibiotic prophylaxis—unfinished story: To treat or not to treat? *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(S5):740-741. doi:10.1002/pbc.21014.
67. Newland A, Provan D, Myint S. Preventing severe infection after splenectomy. *BMJ*.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

2005;331(7514):417-418. doi:10.1136/bmj.331.7514.417.

68. Fontana V, Jy W, Ahn ER, et al. Increased procoagulant cell-derived microparticles (C-MP) in splenectomized patients with ITP. *Thromb Res.* 2008;122(5):599-603. doi:10.1016/j.thromres.2007.12.022.
69. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood.* 2009;114(14):2861-2868. doi:10.1182/blood-2009-04-210112.
70. Delaitre B, Champault G, Barrat C, et al. [Laparoscopic splenectomy for hematologic diseases. Study of 275 cases. French Society of Laparoscopic Surgery]. *Ann Chir.* 2000;125(6):522-529. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10986763>. Accessed March 30, 2017.
71. Cordera F, Long KH, Nagorney DM, et al. Open versus laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura: Clinical and economic analysis. *Surgery.* 2003;134(1):45-52. doi:10.1067/msy.2003.204.
72. Mohamed SY, Abdel-Nabi I, Inam A, et al. Systemic thromboembolic complications after laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura in comparison to open surgery in the absence of anticoagulant prophylaxis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2010;3(2):71-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20543540>. Accessed March 30, 2017.
73. THOMSEN RW, SCHOONEN WM, FARKAS DK, RIIS A, FRYZEK JP, SØRENSEN HT. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1413-1416. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03849.x.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

74. van M, Riet 't, Burger JWA, et al. Diagnosis and treatment of portal vein thrombosis following splenectomy. *Br J Surg*. 2000;87(9):1229-1233. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01514.x.
75. Hoeper MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med*. 1999;130(6):506-509.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10075618>. Accessed March 30, 2017.
76. Ahn YS, Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Bowen B. Vascular dementia in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Res*. 2002;107(6):337-344.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12565721>. Accessed March 30, 2017.
77. Aledort LM, Hayward CPM, Chen M-G, Nichol JL, Bussel J, ITP Study Group. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol*. 2004;76(3):205-213.
doi:10.1002/ajh.20104.
78. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood*. 2004;104(4):956-960. doi:10.1182/blood-2003-11-3908.
79. Yong M, Thomsen RW, Schoonen WM, et al. Mortality risk in splenectomised patients: A Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2010;21(1):12-16.
doi:10.1016/j.ejim.2009.10.003.
80. Dolan JP, Sheppard BC, DeLoughery TG. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: Surgery for the 21st century. *Am J Hematol*. 2008;83(2):93-96.
doi:10.1002/ajh.21029.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

81. Winslow ER, Brunt LM. Perioperative outcomes of laparoscopic versus open splenectomy: a meta-analysis with an emphasis on complications. *Surgery*. 2003;134(4):647-53-5. doi:10.1016/S0039.
82. Quah C, Ayiomamitis GD, Shah A, Ammori BJ. Computed tomography to detect accessory spleens before laparoscopic splenectomy: is it necessary? *Surg Endosc*. 2011;25(1):261-265. doi:10.1007/s00464-010-1171-2.
83. Valat AS, Caulier MT, Devos P, et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1998;103(2):397-401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9827911>. Accessed March 30, 2017.
84. Jensen AØ, Nørgaard M, Engebjerg MC, et al. Predictors for splenectomy among patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a population-based cohort study from Denmark. *Ann Hematol*. 2011;90(2):207-212. doi:10.1007/s00277-010-1047-5.
85. Arnal C, Piette J, Léone J, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol*. 2002;29(1):75-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11824975>. Accessed March 30, 2017.
86. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511-6521. doi:10.1182/blood-2009-01-129155.
87. Facon T, Caulier MT, Fenaux P, et al. Accessory spleen in recurrent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 1992;41(3):184-189.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1415193>. Accessed March 30, 2017.
88. von dem Borne AE, Vos JJ, Pegels JG, Thomas LL, van der Lelie. High dose intravenous

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune

thrombocytopenia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6617):249-250.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2449258>. Accessed March 30, 2017.

89. Budzynski A, Bobrzyński A, Sacha T, Skotnicki A. Laparoscopic removal of retroperitoneal accessory spleen in patient with relapsing idiopathic thrombocytopenic purpura 30 years after classical splenectomy. *Surg Endosc*. 2002;16(11):1636-1636. doi:10.1007/s00464-002-4222-5.
90. Mathias SD, Bussel JB, George JN, McMillan R, Okano GJ, Nichol JL. A disease-specific measure of health-related quality of life for use in adults with immune thrombocytopenic purpura: its development and validation. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):11. doi:10.1186/1477-7525-5-11.
91. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):13. doi:10.1186/1477-7525-6-13.
92. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008;83(2):150-154. doi:10.1002/ajh.20992.
93. Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, Brouillard M, Bauters F, Fenaux P. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol*. 2003;120(6):1079-1088. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648082>. Accessed March 30, 2017.
94. Matthews JH, Benjamin S, Gill DS, Smith NA. Pregnancy-associated thrombocytopenia:

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

- definition, incidence and natural history. *Acta Haematol.* 1990;84(1):24-29.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2117324>. Accessed March 30, 2017.
95. Won Y-W, Moon W, Yun Y-S, et al. Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Korean J Intern Med.* 2005;20(2):129-134. doi:10.3904/kjim.2005.20.2.129.
96. Samuels P, Bussel JB, Braitman LE, et al. Estimation of the Risk of Thrombocytopenia in the Offspring of Pregnant Women with Presumed Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 1990;323(4):229-235. doi:10.1056/NEJM199007263230404.
97. Veneri D, Franchini M, Raffaelli R, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: analysis of 43 consecutive cases followed at a single Italian institution. *Ann Hematol.* 2006;85(8):552-554. doi:10.1007/s00277-006-0120-6.
98. Burrows RF, Kelton JG. Incidentally Detected Thrombocytopenia in Healthy Mothers and Their Infants. *N Engl J Med.* 1988;319(3):142-145. doi:10.1056/NEJM198807213190304.
99. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003;102(13):4306-4311. doi:10.1182/blood-2002-10-3317.
100. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol.* 1996;95(1):21-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8857933>. Accessed March 30, 2017.
101. Lichtin A. The ITP practice guideline: what, why, and for whom? *Blood.* 1996;88(1):1-2.

Esplenectomia na Trombocitopenia Imune Primária do Adulto

Resultados de um Centro Hospitalar do Centro de Portugal

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8704163>. Accessed March 30, 2017.

102. Rolbin SH, Abbott D, Musclow E, Papsin F, Lie LM, Freedman J. Epidural anesthesia in pregnant patients with low platelet counts. *Obstet Gynecol.* 1988;71(6 Pt 1):918-920.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3368173>. Accessed March 30, 2017.

103. Beilin Y, Zahn J, Comerford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm⁻³. *Anesth Analg.* 1997;85(2):385-388.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9249118>. Accessed March 30, 2017.

104. Rasmus KT, Rottman RL, Kotelko DM, Wright WC, Stone JJ, Rosenblatt RM. Unrecognized thrombocytopenia and regional anesthesia in parturients: a retrospective review. *Obstet Gynecol.* 1989;73(6):943-946.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2726116>. Accessed March 30, 2017.

105. Felbinger TW, Posner M, Eltzschig HK, Kodali BS. Laparoscopic splenectomy in a pregnant patient with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Obstet Anesth.*

2007;16(3):281-283. doi:10.1016/j.ijoa.2006.10.014.

10. ANEXOS

Seguem em anexo 4 tabelas que, pela sua dimensão em formato A3, não puderam ser incluídas na continuidade do texto elaborado em formato A4.

Tabela 7: Comparação do outcome da esplenectomia a curto e a longo prazo entre várias publicações.

Tabela 8: Comparação da morbimortalidade peri-operatória associada à esplenectomia entre várias publicações.

Tabela 9: Comparação da morbimortalidade a longo prazo associada à esplenectomia entre várias publicações.

Tabela 10: Comparação entre a significância dos fatores preditores da resposta à esplenectomia estudados por várias publicações.

Tabela 7: Comparação do outcome da esplenectomia a curto e a longo prazo entre várias publicações.

Tipo de artigo	Ano	Autor(es)	Revista	Período de realização / via de abordagem	População		Outcome a curto prazo			Outcome a longo-prazo			
					Idade	Nº	RC (%)	Total (RC+R) (%)	Tempo de follow-up (meses)	Taxa de Remissão ou Cura RC (% do N°)	Total (RC+R) (% do N°)	Taxa de Recidiva (% dos doentes com RC+R)	Taxa de Recidiva (% do N°)
Revisão	2004	Kojouri <i>et al.</i> ⁷	<i>Blood</i>	1944-2002 (85 SC) / EC + EL	Adultos	2623 (47 SC) ❖ 2116			29 [‡]	66		❖ 88	
						707 (14 SC)			87 [‡]	64			
					Crianças e adultos	2463 (38 SC) ❖ 1640			23 [‡]	72		❖ 88	
					Crianças e adultos	452 (7 SC)			84 [‡]	71			
				Crianças e adultos	3355 (48 SC)			33 [‡]			15		
Revisão	2009	Mikhael <i>et al.</i> ⁹	<i>American Journal of Hematology</i>	1990-2005 / EL	Adultos	1223		92	60			~28*	
Científico	2005	Vianelli <i>et al.</i> ⁸	<i>Haematologica</i>	1959-2002 / EC	Crianças e adultos	402 ❖ 378 (adultos >16 anos)	66 ❖ 67	86 ❖ 85	57 [‡]	≥2/3 (66) ❖ (67)	23 ❖ 23		
Científico	2013	Vianelli <i>et al.</i> ¹⁰	<i>Haematologica</i>	1959-2001 / EC	Crianças e adultos	233	77	88	240 [‡]	59	33	29	
Científico	2013	Vecchio <i>et al.</i> ¹¹	<i>Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques</i>	1982-2009 / EC+EL	Adultos (≥17 anos)	(40 [total]) ❖ 20 (EC) ❖ 20 (EL)			12	(77.5) ❖ 80 ❖ 75	(82.5) ❖ 85 ❖ 80		
Científico	2014	Montalvo <i>et al.</i> ¹²	<i>Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques</i>	1995-2012 / EL	NE	150 (total) ❖ 57 ❖ 18			12 ❖ 60 ❖ 120	88.7 ❖ 84.2 ❖ 83.3	91.4 ❖ 93.0 ❖ 88.9		
Científico	2014	Palandri <i>et al.</i> ¹³	<i>American Journal of Hematology</i>	1982-1999 / EC	Crianças e adultos	70	80.0	88.5	6 [‡]		76	14.5	
Científico	2014	Qu <i>et al.</i> ¹⁴	<i>International Surgery</i>	2003-2012 / EC + EL	NE	73 (total) ❖ 41 (EC) ○ 35 (EC) ❖ 32 (EL) ○ 29 (EL)		91.8 ❖ 95.1 ❖ 87.5	○ 46 [‡] ○ 36 [‡]		○ 91 ○ 86		
Científico	2014	Rijcken <i>et al.</i> ¹⁵	<i>International Journal of Surgery</i>	2001-2009 / EL	Adultos (≥16 anos)	72	77.8	87.5	32 [‡]		61.1	30.2	
Científico	2015	Vecchio <i>et al.</i> ¹⁶	<i>Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons</i>	2002-2011 / EC + EL	Adultos (≥19 anos)	40 (total) ❖ 18 (>30x10 ⁹ /L) ❖ 22 (≤30x10 ⁹ /L)			12	(77.5) ❖ 66.7 ❖ 86.3	(82.5) ❖ 72.2 ❖ 90.9		
Científico	2016	Ahmed <i>et al.</i> ¹⁷	<i>Annals of Hematology</i>	1995-2009 / EC + EL	Crianças e adultos	254 ❖ 167 (adultos ≥16 anos)	74.4	90.2 ❖ 88.6	54.3 [‡]		70.1 ❖ 68.9		
Científico	2016	Guan <i>et al.</i> ¹⁹	<i>Annals of Surgical Treatment and Research</i>	1994-2014 / EC	Adultos (≥16 anos)	174	72.4	88.5	100 [‡]	58.0	70.1	20.4	
Científico	2016	Palandri <i>et al.</i> ¹⁸	<i>American Journal of Hematology</i>	1980-2015 / SR	Crianças e adultos	73 (total) ❖ 41 (2ª linha) ❖ 32 (3ª linha)						21.9 ❖ 19.5 ❖ 25.0	

RC: resposta completa; R: resposta (para uma definição dos tipos de resposta ver texto); SC: séries de casos; NE: não especificado; EC: esplenectomia por via clássica/laparotômica; EL: esplenectomia por via laparoscópica

[‡] Tempo mediano de seguimento.

* A taxa de falência da esplenectomia a longo-prazo é de ~44 por 1000 doentes por ano de follow-up.

Tabela 8: Comparação da morbimortalidade peri-operatória associada à esplenectomia entre várias publicações.

Ano	Autor(es)	População	Complicações peri-operatórias								Total (+outras)	
			Infeciosas		Hemorrágicas		Tromboembólicas		Outras		Complic.	Mort.
			Complic.	Mort.	Complic.	Mort.	Complic.	Mort.	Complic.	Mort.		
2004	Kojouri <i>et al.</i> ⁷	4955 (81 SC)		Pneumonia: 2 (0.04%) Sépsis: 2 (0.04%) Abc. subfrénico: 1 (0.02%) Hepatite viral: 1 (0.02%)		Intracraniana: 5 (0.10%) GI: 5 (0.10%) NE: 1 (0.02%)		AVC: 2 (0.04%) TVP/TEP: 5 (0.10%)		CV†: 8 (0.16%) Pancreática: 3 (0.06%) Várias*: 3 (0.06%) NE: 10 (0.20%)		48 (1%)
		2465 (35 SC)										318 (12.9%)
		1301 (29 SC)		Sépsis: 1 (0.08%)		Intra-abdominal: 1 (0.08%)		0		CV: 1 [‡] (0.08%)		3 (0.2%)
		921 (19 SC)									88 (9.6%)	
2005	Vianelli <i>et al.</i> ⁸	402		6 (1.5%) (++ pneumonia)								
2014	Qu <i>et al.</i> ¹⁴	EC: 41		Infeção ferida: 5 (12.2%) Pneumonia: 5 (12.2%) Abc. subfrénico: 5 (12.2%)	0	11 (26.8%)	Intraperitoneal: 1 (2.4%)	TVP: 4 (9.8%) TEP: 1 (2.4%)	0	0	Pancreática: 4 (9.8%)	1 (2.4%)
		EL: 32		Infeção ferida: 3 (9.4%) Pneumonia: 1 (3.1%) Abc. subfrénico: 1 (3.1%)	0	4 (12.5%)	0	TVP: 1 (3.1%)	0	0	Pancreática: 1 (3.1%)	0 (0%)
2014	Rijcken <i>et al.</i> ¹⁵	72+1 [‡]		Infeção de ferida: 1 (1.4%)		5 (6.8%)		0		0		6 (8.2%)
2016	Guan <i>et al.</i> ¹⁹	174		Infeção ferida: 3 (1.7%) Pneumonia: 8 (4.6%) Infeção urinária: 1 (0.6%)	0		0			0	Deiscência ferida: 2 (1.1%) Hidrôpsia subfrénica: 31 (17.8%)	0 (0%)
					<u>TOTAL:</u> 12 (6.9%)							

EC: esplenectomia por via clássica/laparotómica; EL: esplenectomia por via laparoscópica; GI: gastrointestinal; NE: não especificado; AVC: acidente vascular cerebral; TVP: tromboembolia venosa profunda; TEP: tromboembolia pulmonar; CV: cardiovascular;

† Inclui 7 doentes que morreram de causa cardíaca e 1 que morreu por aneurisma da aorta.

‡ Morreu por aneurisma da aorta.

* Inclui: insuficiência respiratória, falência hepática ou renal e perfuração gástrica.

‡ Doente apenas incluído nos resultados cirúrgicos, não sendo contabilizado no estudo dos resultados hematológicos.

Tabela 9: Comparação da morbimortalidade a longo prazo associada à esplenectomia entre várias publicações.

Ano	Autor(es)	População	Tempo de follow-up (meses)	Complicações a longo prazo									
				Infeciosas		Hemorrágicas		Tromboembólicas		Outras causas		Total (+outras)	
				Complic.	Mort.	Complic.	Mort.	Complic.	Mort.	Complic.	Mort.	Complic.	Mort.
2005	Vianelli <i>et al.</i> ⁸	402	57 [‡]	33 (8.2%)	0		Intracraniana: 3 (0.7%)	12 (3.0%)	3 (0.7%)	Neoplásica: 13 (3.2%)			
2013	Vianelli <i>et al.</i> ¹⁰	233	240 [‡]	Pulmonar: 41 (17.6%) GI/GU/pele: 21 9.0%) Outras: 28 (12.0%) Sépsis: 2 (0.9%) TOTAL: 73 (31.3%)	Sépsis: 2 (0.9%)	58 (24.9%)	Intracraniana: 3 (1.3%)	AVC/AIT: 4 (1.7%) TVP/TEP: 8 (3.4%) EAM: 6 (2.6%) TOTAL: 18 (7.7%)	AVC: 2 (0.9%) EAM: 2 (0.9%)	Neoplásica: 6 (2.6%) Várias*: 14 (6.0%) NE: 8 (3.4%)		37 (15.9%)	
2014	Rijcken <i>et al.</i> ¹⁵	72	32 [‡]	Infecção grave: 0				AVC: 2 (2.8%) TVP: 3 (4.2%) TEP: 1 (1.4%) Budd-Chiari: 1 (1.4%) TOTAL: 6 (8.3%)				0 (0%)	
2016	Guan <i>et al.</i> ¹⁹	174	100 [‡]	Infecção VRS: 13 (7.5%) Apendicite: 1 (0.6%) Hidradenite: 1 (0.6%) TOTAL: 15 (8.6%)	0		Intracraniana: 3 (1.7%)	AVC: 3 (1.7%) TVP/TEP: 1 (0.6%) EAM: 1 (0.6%) TOTAL: 5 (2.9%)	0	Hérnia incisional: 1 (0.6%)	0	3 (1.7%)	

EC: esplenectomia por via clássica/laparotômica; EL: esplenectomia por via laparoscópica; GI: gastrointestinal; GU: genitourinária; AVC: acidente vascular cerebral; AIT: acidente isquêmico transitório; TVP: tromboembolia venosa profunda; TEP: tromboembolia pulmonar; EAM: enfarte agudo do miocárdio; NE: não especificado

[‡] Tempo mediano de seguimento.

* Causas não relacionadas, que incluem: falência hepática ou pancreática, crise epilética, complicações de diabetes.

Tabela 10: Comparação entre a significância dos fatores preditores da resposta à esplenectomia estudados por várias publicações.

Ano	Autor(es)	Tipo de resposta prevista e período de avaliação	Tipo de análise	Preditores da resposta à esplenectomia																						
				Sexo	Idade à data do diagnóstico	Idade à data da esplenectomia	IMC	Tempo entre diagnóstico e esplenectomia	Terapêuticas de 1ª linha	Contagem de plaquetas à data do diagnóstico	Contagem de plaquetas pré-esplenectomia	Severidade da hemorragia	Indicação para a esplenectomia (TIP recorrente / refratária / ef. secund. CE)	Cinética das plaquetas	Anticorpos anti-plaquetas (IgG associada à plaquetas)	Hiperplasia dos megacariócitos	Classificação da ASA (I+II; III+IV)	Via de abordagem cirúrgica	Conversão para abordagem clássica	Contagem de plaquetas pós-esplenectomia	Taxa de recuperação da contagem de plaquetas pós-esplenectomia	Peso/tamanho do baço	Hiperplasia dos folículos esplênicos	Baço(s) acessório(s)	Complicações perioperatórias	
2004	Kojouri <i>et al.</i> ⁷	Nº de artigos (nº de doentes) em que cada variável é preditiva (P) ou não preditiva (NP)																								
				P: 1 (26) NP: 22 (1830)	-	P: 14 (1181) NP: 14 (913)	-	P: 2 (86) NP: 27 (2346)	CE - P: 11 (923) CE - NP: 19 (1424) IVIg - P: 3 (154) IVIg - NP: 7 (333)	-	P: 1 (264) NP: 9 (750)	P: 1 (138) NP: 2 (121)	-	Sequestro - P: 6 (566) Sequestro - NP: 8 (480) Turnover/1/2-vida - P: 1 (19) Turnover/1/2-vida - NP: 9 (670)	P: 0 NP: 11 (762)	P: 1 (70) NP: 0	-	-	-	P: 10 (869) NP: 7 (357)	P: 1 (98) NP: 1 (37)	P: 0 NP: 6 (333)	P: 1 (70) NP: 0	-	-	
				Tipo de associação preditiva associada a resposta																						
				♂	-	Menor	-	Menor	Resposta prévia	-	Maior	Menor	-	Sequestro esplênico	Menor 1/2-vida/ maior turnover	NA	Ausente	-	-	-	Maior	Mais rápida	NA	Presente	-	-
				RC+R (n=345) na população do estudo (n=402) a curto prazo após a esplenectomia																						
				NS	Menor p<0.0001	Menor p<0.0001	-	NS	Nº: ≤1 p<0.0001	-	Maior p<0.0001	-	-	-	-	-	-	-	-	Maior p<0.0001	Maior p<0.0001	-	-	-	-	
				Univariada																						
				Multivariada																						
2005	Vianelli <i>et al.</i> ⁸	Recidiva (n=79) na população respondedora (n=345) durante o follow-up (57 ^Y meses)																								
				NS	NS	NS	-	NS	Nº: NS	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Maior p<0.0001	Maior p<0.0001	-	-	-	
				Resposta refratária a qualquer tratamento (n=49) na população do estudo (n=402) durante o follow-up (57 ^Y meses)																						
				-	NS	NS	-	NS	Nº: ≥2 p=0.48	-	Menor p=0.004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Menor p<0.001	-	-	-	-	

Ano	Autor(es)	Tipo de resposta prevista e período de avaliação	Tipo de análise	Preditores da resposta à esplenectomia																					
				Sexo	Idade à data do diagnóstico	Idade à data da esplenectomia	IMC	Tempo entre diagnóstico e esplenectomia	Terapêuticas de 1ª linha	Contagem de plaquetas à data do diagnóstico	Contagem de plaquetas pré-esplenectomia	Severidade da hemorragia	Indicação para a esplenectomia (TIP recorrente / refratária / ef. secund. CE)	Cinética das plaquetas	Anticorpos anti-plaquetas (IgG associada à plaquetas)	Hiperplasia dos megacariócitos	Classificação da ASA (I + II; III + IV)	Via de abordagem cirúrgica	Conversão para abordagem clássica	Contagem de plaquetas pós-esplenectomia	Taxa de recuperação da contagem de plaquetas pós-esplenectomia	Peso/tamanho do baço	Hiperplasia dos folículos esplênicos	Baço(s) acessório(s)	Complicações perioperatórias
2013	Vianelli <i>et al.</i> ¹⁰	RC+R (n=138) na população do estudo (n=233) durante o período de follow-up (240 [±] meses)		NS	-	NS	-	NS	Resp. CE: NS	-	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2013	Vecchio <i>et al.</i> ¹¹	RC+R (n=17[EC]+16[EL]) na população do estudo (n=20[EC]+20[EL]) 1 ano após esplenectomia		EC: NS EL: NS	-	EC: NS EL: NS	-	EC: NS EL: NS	EC - Duração: NS EL - Duração: NS	-	-	-	-	-	-	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Maior % de aumento da contagem de plaquetas na população do estudo (n=20[EC]+20[EL]) 1 ano após esplenectomia		EC: NS EL: NS	-	EC: NS EL: NS	-	EC: NS EL: r=0.544; p<0.01	EC - Duração: NS EL - Duração: NS	-	EC: r= - 0.656; p<0.01 EL: r= - 0.663; p<0.01	-	-	-	-	-	-	-	-	EC: NS EL: NS	-	-	-	-	-
2014	Montalvo <i>et al.</i> ¹²	Resposta imediata [†] (n=104) na população do estudo (n=150)		NS	-	Menor p=0.001	-	Nº: NS CE+IM: NS Duração: NS	-	Maior p=0.01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NS	-	NS	-
		RC (n=133) + R (n=4) na população do estudo (n=150) 1 ano após esplenectomia		NS	-	NS	-	Nº: NS CE+IM: NS Duração: NS	-	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Resp. imediata [†] p=0.001 [±]	NS	-	NS	-

Ano	Autor(es)	Tipo de resposta prevista e período de avaliação	Tipo de análise	Preditores da resposta à esplenectomia																			
				Sexo	Idade à data do diagnóstico	Idade à data da esplenectomia	IMC	Tempo entre diagnóstico e esplenectomia	Terapêuticas de 1ª linha	Contagem de plaquetas à data do diagnóstico	Contagem de plaquetas pré-esplenectomia	Severidade da hemorragia	Indicação para a esplenectomia (TIP recorrente / refratária / ef. secund. CE)	Cinética das plaquetas	Anticorpos anti-plaquetas (IgG associada à plaquetas)	Hiperplasia dos megacariócitos	Classificação da ASA (I + II; III + IV)	Via de abordagem cirúrgica	Conversão para abordagem clássica	Contagem de plaquetas pós-esplenectomia	Taxa de recuperação da contagem de plaquetas pós-esplenectomia	Peso/tamanho do baço	Hiperplasia dos folículos esplênicos
2016	Guan <i>et al.</i> ¹⁹	RC+R (n=122) na população do estudo (n=174) durante o período de follow-up (100 ^o meses)	Univariada	NS	-	Menor p=0.037	-	NS	Resp. CE: sensível p=0.004	Resp. IVIg: NS	-	Menor p=0.008	-	-	-	-	-	Menor p<0.001	Pico: tardio p=0.022	NS	-	NS	-
				NS	-	NS	-	≤24 meses p=0.027	Resp. CE: sensível p=0.012	-	NS	-	-	-	-	NS	-	-	-	NS	NS	NS	-
		Maior taxa de sobrevivência mediana livre de recidiva nos respondedores (n=154) a longo prazo	Multivariada	NS	-	NS	-	NS	Resp. CE: sensível p=0.036	-	-	NS	-	-	-	-	-	NS	NS	NS	-	NS	-

IMC: índice de massa corporal; ASA: *American Society of Anesthesiologists*; ♂: sexo masculino; NA: não aplicável; CE: corticosteroides; IVIg: imunoglobulina intravenosa; RC: resposta completa; R: resposta; NS: não significativo; EC: esplenectomia por via clássica/laparotômica; EL: esplenectomia por via laparoscópica

‡ Tempo mediano de seguimento.

† Define-se como uma contagem de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$ até 1 semana após a esplenectomia.

* A diferença na % de respondedores imediatos não foi estatisticamente significativa 5 e 10 anos após esplenectomia. (NOTA: Os respondedores imediatos também apresentaram contagens de plaquetas 1 anos pós-esplenectomia significativamente superiores às dos não-respondedores imediatos, no entanto, esta diferença também não persistiu na avaliação 5 e 10 anos após esplenectomia.)

‡ Contagem de plaquetas pré-esplenectomia/pré-operatória

* A contagem de plaquetas à data da admissão para a realização da esplenectomia verdadeiramente reflete a resposta à administração pré-operatória de reforço de imunoglobulina intravenosa e/ou corticosteroides, já que todos os doentes realizaram este reforço terapêutico.