



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

DANIELLE FRANCISCO HONORATO DE BARROS TORELLI

**ELTROMBOPAGUE PARA ADULTOS E CRIANÇAS COM PÚRPURA
TROMBOCITOPÊNICA IMUNE REFRACTÁRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Presidente Prudente - SP
2022

DANIELLE FRANCISCO HONORATO DE BARROS TORELLI

**ELTROMBOPAGUE PARA ADULTOS E CRIANÇAS COM PÚRPURA
TROMBOCITOPÊNICA IMUNE REFRATÁRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. - Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador:
Prof. Dr. Luiz Euribel Prestes Carneiro
Co-orientador:
Prof. Dr. Crystian Bitencourt S. de Oliveira

Catálogo Internacional na Publicação (CIP)

616.157
T678e

Torelli, Danielle Francisco Honorato de Barros.
Eltrombopague para adultos e crianças com púrpura
trombocitopênica imune refratária: uma revisão
sistemática / Danielle Francisco Honorato de Barros
Torelli; orientador Luiz Euribel Prestes Carneiro. –
Presidente Prudente, 2022.
66 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente
Prudente, SP, 2022.
Bibliografia.

1. Púrpura Trombocitopênica. 2. Receptor da
eritropoetina. 3. Revisão sistemática. I. Carneiro, Luiz
Euribel Honorato, orient. II. Título.

DANIELLE FRANCISCO HONORATO DE BARROS TORELLI

Eltrombopague para adultos e crianças com púrpura trombocitopênica imune refratária: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. - Área de concentração: Ciências da Saúde.

Presidente Prudente, 30 de agosto de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Euribel Prestes Carneiro
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Profa. Dra. Evelinda Marramon Trindade
Universidade de São Paulo – USP
São Paulo - SP

Prof. Dr. Giuliano Tavares Tosello
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo, Ricardo, por sempre me apoiar e estar ao meu lado em todos os momentos da minha vida, por ser meu alicerce e me levantar nos momentos que mais preciso. Obrigada pelo companheirismo, pelo amor e paciência.

As minhas filhas Valentina e Catarina, que me ensinaram o que é o amor incondicional e que tiveram que se abdicar de muitos momentos em família.

Aos meus pais, que são a minha base e meus exemplos de ética, perseverança e amor.

A todos os meus pacientes portadores de Púrpura Trombocitopênica Imunológica Refratária, que vivem e esperam pela cura.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por estar ao meu lado me mostrando o melhor caminho, oportunidades e por ter colocado pessoas especiais e dispostas a me ajudar.

Agradeço imensamente, o Prof. Dr. Crystian Bitencourt Soares de Oliveira que desde o início esteve me ajudando, ensinando e me norteando com muita paciência e dedicação na realização deste trabalho, meu eterno agradecimento.

Agradeço ao meu orientador, o Prof. Dr. Luiz Euribel Preste Carneiro, por todos os ensinamentos e dedicação.

“A todos os que sofrem e estão sós, dai sempre um sorriso de alegria. Não lhes proporcione apenas os vossos cuidados, mas também o vosso coração.”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

Eltrombopague para adultos e crianças com púrpura trombocitopênica imune refratária: uma revisão sistemática

Introdução: O Eltrombopague é um agonista que se liga ao domínio juxta membrana do receptor trombopoietina (TPO), resultando na sinalização através das vias JAK/STAT, AKT e MAPK, semelhante ao mecanismo de sinalização da TPO. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança do Eltrombopague em adultos e crianças com Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) refratária. **Métodos:** Este estudo foi uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados investigando a eficácia e segurança do Eltrombopague em adultos e crianças portadores de PTI Refratária. As buscas foram realizadas em seis bases de dados eletrônica até cinco de maio de 2021. Dois revisores independentes selecionaram os estudos, extraíram os dados e avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos. As meta-análises foram calculadas utilizando *random effect models* para obter *risco relativo* e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A avaliação da qualidade geral da evidência foi avaliada utilizando a abordagem do *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). **Resultados:** Nove estudos foram considerados elegíveis para essa revisão sistemática, 7 estudos incluíram adultos e 2 incluíram crianças. A meta-análise revelou que adultos que receberam o Eltrombopague tiveram mais chance de ter uma resposta plaquetária (7 estudos, n=759; RR 3.65; 95% IC: 2.39, 5.55), não havendo diferença entre os grupos para a ocorrência de sangramento (6 estudos; n = 736. RR 0.8; 95% IC: 0.52, 1.22) ou eventos adversos (5 estudos, n=527; RR 0.99, 95% IC: 0.55, 1.78). Em relação às crianças, a meta-análise revelou que não houve diferença entre o Eltrombopague e o placebo para resposta plaquetária acima de 50.000 (2 estudos, n=159; RR 3.93, 95% IC: 0.56, 27.79) e número de eventos adversos (2 estudos; n=159; RR 0.99; 95% IC: 0.25, 1.49); houve diferença entre os grupos para a ocorrência de sangramento, sendo maior no grupo que recebeu Placebo (2 estudos; n=159; RR 0.47; 95% IC: 0.27, 0.83). **Conclusão:** Eltrombopague se mostrou eficaz, com melhor resposta plaquetária, menor incidência de sangramento e sem diferença nos eventos adversos quando comparado a placebo. Contudo, apesar das crianças que receberam Eltrombopague apresentarem menor incidência de sangramento, são necessários estudos adicionais de para se obter conclusões mais robustas para essa população.

Palavras-chave: Púrpura Trombocitopênica. Receptor da Eritropoetina. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Eltrombopag, for adults and children with refractory autoimmune thrombocytopenia: a systematic review

Introduction: Eltrombopag is an agonist that binds to the trans-membrane domain of the thrombopoietin receptor (TPO), resulting in signaling through the JAK/STAT, AKT and MAPK pathways, similar to the TPO signaling mechanism. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of Eltrombopag in adults and children with refractory Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). **Methods:** This study was a systematic review of randomized clinical trials investigating the efficacy and safety of Eltrombopag in adults and children with refractory ITP. Searches were performed in six electronic databases from inception to May 5, 2021. Two independent reviewers selected studies, extracted data, and assessed the risk of bias of included studies. Meta-analyses were calculated using random effect models to obtain Risk Ratio and their respective 95% confidence intervals. The assessment of the overall quality of evidence was assessed using the *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). **Results:** Nine studies were considered eligible for this systematic review, 7 studies included adults and 2 included children. The meta-analysis demonstrated that adults who received Eltrombopag were more likely to have a platelet response (7 studies, n=759; RR 3.65; 95% CI: 2.39, 5.55), with no difference between groups for the occurrence of bleeding (6 studies; n = 736. RR 0.8; 95% CI: 0.52, 1.22) or adverse events (5 studies, n=527; RR 0.99, 95% CI: 0.55, 1.78). Regarding children, the meta-analysis revealed no difference between Eltrombopag and placebo for platelet response above 50,000 (2 studies, n=159; RR 3.93, 95% CI: 0.56, 27.79) and number of adverse events (2 studies; n=159; RR 0.99; 95% CI: 0.25, 1.49); there was a difference between the groups for the occurrence of bleeding, which was greater in the placebo group (2 studies; n=159; RR 0.47; 95% CI: 0.27, 0.83). **Conclusion:** Eltrombopag proved to be effective, with a better platelet response, lower incidence of bleeding, and no difference in adverse events when compared to placebo. However, in children, despite the lower incidence of bleeding observed, more robust studies are needed.

Keywords: Thrombocytopenic Purpura. Erythropoietin Receptor. Systematic Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma dos estudos incluídos na revisão sistemática	36
Figura 2 - Resumo do risco de viés: julgamento dos autores para cada estudo incluído	37
Figura 3 - Comparação entre a resposta duradoura do Eltrombopague com o placebo em adultos e crianças com PTI	38
Figura 4 - Comparação entre a ocorrência de eventos adversos do Eltrombopague com o placebo em adultos e crianças com PTI	38
Figura 5 - Comparação entre a resposta plaquetária do Eltrombopague com o placebo em adultos e crianças com PTI	39
Figura 6 - Comparação entre o uso de terapia de resgate do Eltrombopague com o placebo em adultos e crianças com PTI	39
Figura 7 - Comparação entre a ocorrência de sangramento do Eltrombopague com o placebo em adultos e crianças com PTI	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Qualidade das evidências encontradas do uso do Eltrombopague comparado com placebo em adultos e crianças com PTI	41
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE SIGLAS

AKT	- Proteína Quinase B
CONITEC	- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
EAs	- Eventos adversos
EMBASE	- <i>Excerpta Medica Database</i>
FDA	- <i>Federal Drug Administration</i>
GRADE	- <i>Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation</i>
IC	- Intervalo de confiança
IVIG	- Imunoglobulina intravenosa
JAK	- Janus quinase
MAPK	- Proteínas quinases ativadas por mitógenos (<i>Mitogen- activated protein kinases</i>)
MEDLINE	- <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
OMS	- Organização Mundial de Saúde
OR	- <i>Odds Ratio</i> [razão de chances]
PRISMA-P	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols</i>
PTI	- Púrpura Trombocitopênica Imune
RR	- Risco Relativo
STAT	- Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição
SUS	- Sistema Único de Saúde
TPO	- Trombopoetina

SUMÁRIO

1 ARTIGO CIENTÍFICO - Eltrombopague para adultos e crianças com trombocitopenia autoimune refratária: uma revisão sistemática	13
Introdução.....	15
Justificativa.....	18
Objetivos	19
Objetivo geral	19
Objetivos específicos	19
Metodologia	19
Buscas	20
Seleção dos estudos.....	20
Extração dos dados	22
Avaliação do risco de viés	22
Análise de dados e síntese dos resultados	23
Resultados	24
Análise dos desfechos primários	25
Análise dos desfechos secundários	26
Discussão	27
Conclusão.....	30
Referências.....	30
ANEXOS	43
ANEXO A - APROVAÇÃO DO TRABALHO PELO COMITÊ ASSESSOR DE PESQUISA (CAPI) DA UNIVERSIDADE DO OESTE PAULISTA (UNOESTE)....	44
ANEXO B - NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CIENTÍFICA	44
ANEXO C - ESTRATÉGIAS DE BUSCA MEDLINE.....	60
ANEXO D - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	61

PERIÓDICO SELECIONADO PARA PROVÁVEL SUBMISSÃO

Platelets | Taylor & Francis Online

3.862 Qualis A2 - Medicina II (2013-2016)

Instruções para os autores:

<https://www.tandfonline.com/action/authorSubmission?show=instructions&journalCode=iplt20#pubCharge>

Eltrombopague para adultos e crianças com trombocitopenia autoimune refratária: uma revisão sistemática

Danielle Francisco Honorato de Barros Torelli, Crystian Bitencourt S. de Oliveira, Gisele Alborghetti Nai, Luiz Euribel Prestes Carneiro

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Medicina II, Universidade do Oeste Paulista, UNOESTE, Presidente Prudente/SP.

Autor correspondente:

Luiz Euribel Prestes Carneiro, MD, PhD. Departamento de Doenças Infecciosas, Universidade do Oeste Paulista. Endereço: Rua José Bongiovani 700, Cidade Universitária, 19050-680, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil. Tel./fax: +55 18 3229 1013. email: luiz@unoeste.br.

Eltrombopague para adultos e crianças com trombocitopenia autoimune refratária: uma revisão sistemática

Resumo

Introdução: O Eltrombopague é um agonista que se liga ao domínio justa membrana do receptor trombopoietina (TPO), resultando na sinalização através das vias JAK/STAT, AKT e MAPK, semelhante ao mecanismo de sinalização da TPO.

Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança do Eltrombopague em adultos e crianças com Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) refratária. **Métodos:** Este estudo foi uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados investigando a eficácia e segurança do Eltrombopague em adultos e crianças portadores de PTI Refratária. As buscas foram realizadas em seis bases de dados eletrônica até cinco de maio de 2021.

Dois revisores independentes selecionaram os estudos, extraíram os dados e avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos. As meta-análises foram calculadas utilizando *random effect models* para obter *risco relativo* e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A avaliação da qualidade geral da evidência foi avaliada utilizando a abordagem do *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Resultados: Nove estudos foram considerados elegíveis para essa revisão sistemática, 7 estudos incluíram adultos e 2 incluíram crianças. A meta-análise revelou que adultos que receberam o Eltrombopague tiveram mais chance de ter uma resposta plaquetária (7 estudos, n=759; RR 3.65; 95% IC: 2.39, 5.55), não havendo diferença entre os grupos para a ocorrência de sangramento (6 estudos; n = 736. RR 0.8; 95% IC: 0.52, 1.22) ou eventos adversos (5 estudos, n=527; RR 0.99, 95% IC: 0.55, 1.78). Em relação às crianças, a meta-análise revelou que não houve diferença entre o Eltrombopague e o placebo para resposta plaquetária acima de 50.000 (2 estudos,

n=159; RR 3.93, 95% IC: 0.56, 27.79) e número de eventos adversos (2 estudos; n=159; RR 0.99; 95% IC: 0.25, 1.49); houve diferença entre os grupos para a ocorrência de sangramento, sendo maior no grupo que recebeu Placebo (2 estudos; n=159; RR 0.47; 95% IC: 0.27, 0.83). **Conclusão:** Eltrombopague se mostrou eficaz, com melhor resposta plaquetária, menor incidência de sangramento e sem diferença nos eventos adversos quando comparado a placebo. Contudo, apesar das crianças que receberam Eltrombopague apresentarem menor incidência de sangramento, são necessários estudos adicionais de para se obter conclusões mais robustas para essa população.

Palavras-chave: púrpura trombocitopênica; receptor da eritropoetina; revisão sistemática

Introdução

A Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), recentemente conhecida com Púrpura Trombocitopênica Imune, é uma desordem autoimune, caracterizada pela redução do número das plaquetas circulantes, $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ evoluindo com petéquias, púrpuras e episódios de sangramentos graves, dependendo da localização.¹ Esta mudança na terminologia ocorreu, pois, hoje sabemos que ela é causada por uma desregulação do sistema imunológico e o termo, “Púrpura” também não é totalmente correto, visto que um terço dos pacientes recentemente diagnosticados não apresentam sangramentos, somente plaquetas baixas.² É uma desordem, cujos autoanticorpos, geralmente da classe IgG, direcionados a antígenos da membrana plaquetária são reconhecidos. Uma vez que a plaqueta apresenta um anticorpo aderido à sua membrana, este é reconhecida por macrófagos localizados no baço e em outras áreas de tecido retículo endotelial, onde são destruídas, levando a um menor tempo de vida médio plaquetário e, conseqüentemente, a menores contagens de plaquetas circulantes.³

O diagnóstico de PTI é baseado principalmente na exclusão de outras causas de trombocitopenia isolada usando história do paciente, exame físico, hemograma e avaliação do esfregaço de sangue periférico (para excluir outras condições hematológicas, incluindo trombocitopenia hereditária e pseudotrombocitopenia).⁴ A PTI é classificada de acordo com a causa em Primária (80%), no qual nenhum agente causador ou evento pode ser identificado ou secundária (20%), onde é desencadeado por drogas ou outras doenças. A PTI também pode ser classificada pela duração da doença em recém-diagnosticada (0-3 meses), persistente (>3-12 meses) ou crônica (>12 meses).⁵ Em adultos, a incidência está entre 0,2 e 0,4 novos casos por 10.000/ano e a prevalência é de 0,9-2,6 por 10.000. Em crianças e adolescentes, a incidência de PTI é de 0,2-0,7 novos casos por 10.000 por ano e a prevalência é de 0,4-0,5 por 10.000 ao ano.²

Nas crianças geralmente é autolimitada, evoluindo para remissão espontânea. Na população adulta, ao contrário, as remissões espontâneas são infrequentes, ocorrendo em menos de 10% dos casos.⁶ O tratamento deve ser sempre adaptado ao paciente, porque muitos fatores contribuem para as decisões de tratamento. As decisões de gerenciamento de impacto são a extensão do sangramento, idade, comorbidades que predisõem ao sangramento, complicações de terapias específicas, atividade e estilo de vida, fadiga, tolerância aos efeitos colaterais, necessidade de intervenções com sangramento de risco, acessibilidade de cuidados, expectativas do paciente, preocupação ou ansiedade do mesmo e a necessidade de outros medicamentos não específicos para PTI que podem criar um risco de sangramento.⁴

As estratégias de tratamento tem o foco de aumentar a contagem de plaquetas para um nível seguro, a fim de evitar sangramentos graves e reduzir a incidência de mortalidade⁷, sendo que gravidade da plaquetopenia está relacionado com o risco de

sangramento.⁸ O tratamento medicamentoso está indicado aos pacientes que apresentam plaquetopenia grave (abaixo de $20 \times 10^3/\text{mm}^3$) ou aqueles com sangramentos associados à trombocitopenia (abaixo de $50 \times 10^3/\text{mm}^3$).³ As terapias de primeira linha incluem corticosteróides, imunoglobulina intravenosa (IVIG) ou imunoglobulina anti-D.⁷ Nos casos refratários, ou seja, aqueles que persistem com plaquetopenia mesmo após o uso dos medicamentos de primeira linha, está indicado as terapias de segunda linha, que são a azatioprina, ciclofosfamida, danazol, vincristina, rituximabe, inibidores da trombopoetina e esplenectomia, mas alguns pacientes recaem ou não conseguem responder à esplenectomia, sendo indicado a utilização dos agonistas do receptor da Trombopoetina.^{3,6,7}

O Eltrombopague é um agonista que se liga ao domínio justa membrana do receptor trombopoietina (TPO), resultando na sinalização através das vias JAK/STAT, AKT e MAPK, semelhante ao mecanismo de sinalização da TPO.⁹ A TPO é um hormônio produzido pelo fígado, que por meio de ligação e ativação de receptores de TPO na superfície celular dos Megacariócitos, regula a produção de plaquetas. Os níveis plasmáticos da TPO, são regulados pela ligação do TPO a plaquetas circulantes, resultando em sua remoção e posterior degradação.^{9,10} O Eltrombopague é estruturalmente diferente da TPO endógena, ativando de forma não competitiva o receptor TPO, resultando em proliferação e diferenciação dos megacariócitos, levando a um aumento da produção de plaquetas. Contudo, a eficácia do Eltrombopague em crianças e adultos ainda não está clara.

O Eltrombopag normalmente é bem tolerado, alguns estudos em crianças como PETIT e PETIT2, os efeitos adversos mais comuns relatados durante o período do estudo incluíram dor de cabeça, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, diarreia e alteração das transaminases. Em estudos com adultos uma minoria de

pacientes apresentou aumentos na concentração de alanina aminotransferase. Além disso, trombozes venosas e arteriais foram relatadas predominantemente em pacientes adultos tratados com eltrombopag. Como a PTI também está associada a um risco aumentado de trombose, é difícil determinar com precisão o risco de trombose como resultado da terapia com eltrombopag em pacientes com PTI. Desta forma, a segurança do Eltrombopag em crianças e adultos também é incerta.¹⁰

O uso do Eltrombopague foi aprovado pela FDA em adultos em 2008 e em 2015 em pacientes pediátricos com PTI crônica.¹¹ Possui apresentação por via oral, recomendado como segunda linha terapêutica para adultos e crianças > 1 ano de idade em países como Europa, Austrália, Japão e no Brasil seu uso está liberado para crianças > 6 anos. O Eltrombopague é recomendado para adultos com risco de sangramento que recaem após esplenectomia ou apresentam contra-indicação à esplenectomia, ou que falharam em pelo menos uma outra terapia.⁶

Justificativa

O Eltrombopague está disponível no Sistema Único de Saúde, mesmo assim, um grande número de usuários em todo o país precisa recorrer a judicialização. Este medicamento foi considerado como alternativa terapêutica fora de ensaios clínicos, sendo aprovados pelo CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), contudo os dados quanto a sua eficácia e segurança ainda são incertos. Algumas revisões publicadas investigaram a eficácia do Eltrombopague em adultos e crianças com PTI refratária como a de Massaro⁷ e Wang¹². Contudo, algumas delas, como de Elgebal¹³, combinam resultados de adultos e crianças nas mesmas análises o que pode dificultar a implementação dos resultados para essas populações. Além disso, essas revisões sistemáticas precisam ser atualizadas, pois é do nosso conhecimento que

existem novos estudos clínicos desde a publicação. Portanto, propomos uma atualização da evidência disponível questionando a eficácia e segurança do Eltrombopague em relação à sustentabilidade da resposta, presença de sangramentos, o efeito quanto ao uso prolongado do medicamento e aumento dos efeitos colaterais.

Objetivos

Objetivo geral

Avaliar a eficácia e a segurança do Eltrombopague em adultos e crianças com PTI refratária.

Objetivos Específicos

- Avaliar a efetividade e a segurança do Eltrombopague em adultos com PTI refratária;
- Avaliar a efetividade e a segurança do Eltrombopague em crianças com PTI refratária;
- Avaliar a resposta duradoura do Eltrombopague em crianças e adultos com PTI refratária.

Metodologia

O protocolo dessa revisão foi escrito seguindo as recomendações do *PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) checklist*.¹⁴

Buscas

A questão norteadora para a busca foi: Qual é a eficácia do Eltrombopague em adultos e crianças portadores de Púrpura Trombocitopênica Imune Refratária, comparado ao placebo?

Para a busca dos artigos, foi realizada uma pesquisa detalhada e automatizada, utilizando os seguintes bancos de dados eletrônicos desde o início até 05 de maio de 2021 no Medline (pelo Ovid), Embase, Cochrane Collaboration, Web of Science, Clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov/) e base de registro da Organização Mundial da Saúde (apps.who.int/trialsearch/Default.aspx). Não houve restrições em relação a data e ao idioma de publicação. Para a estratégia de busca, foi utilizada uma combinação de descritores relacionada a ensaios clínicos randomizados, PTI e Eltrombopague. O Anexo C traz a busca realizada na base de dados Medline.

Seleção dos estudos

A avaliação dos títulos e resumos foram realizadas por dois revisores independentes. (D.F.H.B.T e C.B.O). As discordâncias foram resolvidas em consenso entre os dois pesquisadores. Em seguida, todos os textos completos dos estudos selecionados na fase de títulos e resumos foram avaliados considerando os critérios de inclusão desta revisão. Em caso de discordância, esta foi resolvida em consenso por meio de discussão entre os revisores.

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados investigando a eficácia e segurança do Eltrombopague em adultos e crianças portadores de Púrpura Trombocitopênica Imune Refratária comparado com o placebo. Considerou-se Púrpura Trombocitopênica Imune Refratária (aqueles que persistem com plaquetopenia e não respondem ao tratamento de primeira e segunda linha). Em relação à população,

selecionamos os pacientes com PTI primária (distúrbio autoimune caracterizado por contagens reduzidas de plaquetas, $<100 \times 10^3/\text{mm}^3$ e risco aumentado de sangramento na ausência de outra causa ou distúrbio associado à trombocitopenia)¹⁵ e excluímos PTI secundária (plaquetopenia desencadeado por drogas ou por outras doenças como Síndrome de Evans, a imunodeficiência primária, infecção autoimune subjacente, Hepatite C e outras).¹⁶

O desfecho primário foi a resposta duradoura plaquetária (isto é, contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ por 4 ou mais semanas e redução do sangramento clinicamente significativo) e eventos adversos (EAs). Os desfechos secundários foram resposta plaquetária geral (atingir pelo menos uma resposta plaquetária $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ durante o tratamento), uso de medicação de resgate (pacientes que receberam qualquer tratamento não programado ou novo tratamento) e incidência de sangramento clinicamente ativo (OMS ≥ 2).¹⁷

A escala de classificação padronizada da Organização Mundial da Saúde (OMS) para medir a gravidade do sangramento, varia entre grau 0 a 4, sendo considerado Grau 3 quando o paciente apresenta perda de sangue grosseira que requer transfusão e Grau 4 com perda de sangue debilitante, retiniana ou cerebral associada a fatalidade.¹⁷

Extração dos dados

Dois avaliadores independentes (D.F.H.B.T e C.B.O) utilizaram um formulário padronizado para extrair as informações relacionadas ao tamanho amostral, idade, sexo, medidas relacionadas aos desfechos e características relacionadas ao grupo de intervenção e controle. Os desfechos foram extraídos considerando o número de pessoas atingindo determinado desfecho na avaliação de acompanhamento e o número total de participantes em cada grupo.

Avaliação do risco de viés

Dois avaliadores independentes (D.F.H.B.T e C.B.O) avaliaram a qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos utilizando a ferramenta de Cochrane Risk of Bias tool¹⁸ para ensaios clínicos randomizados, cujo domínios são:

- 1- Geração de Sequência de Randomização: avalia os métodos utilizados para alocar os participantes nos grupos, como tabelas aleatórias, softwares, outros.
- 2- Sigilo de Alocação: avalia os métodos utilizados para garantir a implementação da sequência de randomização gerada, com central telefônica, plataformas virtuais e outros.
- 3- Cegamento dos participantes e da equipe: avalia os métodos utilizados para que os participantes e a equipe não saibam para qual grupo foram alocados.
- 4- Cegamento dos avaliadores dos desfechos: avalia os métodos utilizados para garantir que os avaliadores dos desfechos não saibam para qual grupo os participantes foram alocados.
- 5- Dados incompletos dos desfechos: avalia o impacto das perdas dos participantes ao longo do estudo nos resultados.

6-Relato seletivo dos desfechos: avalia o alinhamento entre os desfechos planejados no protocolo do estudo e os desfechos avaliados e/ou relatados.

7- Outras fontes de viés: avalia qualquer outra fonte de viés não considerada nos demais domínios, como desbalanço entre os grupos comparados no início do estudo, interrupção precoce do estudo e outros.

Qualquer discordância foi resolvida em consenso por meio de discussão entre os avaliadores. Os domínios foram avaliados em alto, baixo ou incerto risco de viés e, considerando a avaliação em cada item, os estudos foram avaliados em alto, moderado, ou baixo risco de viés, conforme descrito abaixo:

- Baixo Risco de viés: se todos os domínios forem julgados como “baixo risco de viés”.
- Algumas preocupações: se pelo menos um domínio for julgado como “algumas preocupações”, e nenhum domínio for julgado como “alto risco de viés”.
- Alto Risco de viés: se pelo menos um domínio for julgado como “alto risco”; ou se múltiplos domínios forem julgados como “algumas preocupações”, de forma que a confiança no resultado é reduzida substancialmente.

Análise de dados e síntese dos resultados

Para cada grupo, foram extraídos o total da amostra e o número de pessoas com: resposta duradoura, ocorrência de eventos adversos, resposta plaquetária, uso de terapia de resgate e incidência de sangramento. A heterogeneidade foi avaliada por meio do *I-square*, sendo que I^2 maior que 50% foi considerada uma heterogeneidade substancial. A meta-análise foi calculada utilizando *random effect models* para obter *risco relativo*

(RR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. As análises foram realizadas utilizando o *Review Manager* (version 5.4).

A avaliação da qualidade geral da evidência foi avaliada utilizando a abordagem do *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).¹⁹ Os domínios avaliados foram o desenho de estudo (ensaio clínico randomizado), risco de viés (> 25% dos participantes da análise vindos de estudos com alto risco de viés), inconsistência (heterogeneidade entre os estudos foi grande [$I^2 > 50\%$]) e imprecisão (número total de eventos < 300 para cada resultado). A qualidade geral da evidência foi avaliada de muito baixa até alta, sendo que quanto maior a qualidade geral da evidência maior a confiança nos resultados da meta-análise.

Resultados

As buscas nas bases de dados eletrônicas encontraram 1156 estudos após remoção de duplicatas. Destes, 1112 foram excluídos após a avaliação dos títulos e resumos por não atenderem o critério de inclusão desta revisão e, portanto, 44 textos completos foram selecionados para avaliação de textos completos. Após avaliação dos textos completos, 35 estudos foram excluídos, pois não eram ensaios clínicos randomizados (n=31) ou não incluíram participantes com PTI primária (n=4). Portanto, nove estudos²⁰⁻²⁸ da literatura publicada indexada nas bases bibliográficas foram considerados elegíveis para essa revisão sistemática. Nenhum estudo foi considerado elegível nas buscas nas bases de dados de registros de ensaios clínicos. O diagrama de fluxo do processo de identificação e seleção dos estudos conforme método PRISMA é apresentado na **Figura 1**.

Os estudos incluídos foram conduzidos na China (n=2), Japão (n=1) ou em diversos países (n=6). A maioria dos estudos recrutou adultos (n=7), sendo que apenas dois estudos incluíram crianças com PTI. No total, 915 indivíduos portadores de PTI primária participaram dos estudos, sendo 639 adultos e 276 crianças. A mediana de idade dos participantes adultos variou entre 40.9 anos e 60.5 anos, sendo que 249 participantes eram do sexo masculino e 506 do sexo feminino. A mediana de idade dos estudos que incluíram crianças variou de 9 anos a 10 anos, sendo que 75 dos participantes eram do sexo masculino e 84 do sexo feminino. A dose do Eltrombopague nos adultos variou de 12,5 mg/dia até 75 mg/dia, com duração do tratamento variando entre 8 a 24 semanas; já nas crianças a dose foi dividida de acordo com a idade, variando entre 1 a 5 anos a dose de 0,8 mg/kg/dia a 1,5 mg/kg/dia, entre 6 a 11 anos dose de 12,5 mg/dia a 50 mg/dia e 12 a 17 anos dose de 25 a 50 mg/dia, com duração do tratamento em todas as faixas etárias de 24 a 28 semanas. Todos os estudos compararam o Eltrombopague com Placebo. As características dos estudos incluídos estão disponíveis no Anexo D.

A **Figura 2** descreve o risco de viés dos estudos incluídos na Revisão Sistemática. Todos os estudos tiveram baixo risco de viés para cegamento dos participantes, cegamento dos resultados, cegamento dos avaliadores do desfecho, relato seletivo de desfechos. Três estudos não tiveram informações suficientes sobre sequência geral de randomização e de alocação secreta, um de relatório seletivo. Todos os estudos foram avaliados como baixo^{20,21,24,26} ou moderado risco de viés.^{23,22,26-28}

Análise dos desfechos primários

No total, sete estudos incluindo 759 participantes reportaram os resultados considerando adultos com PTI.²⁰⁻²⁸ A meta-análise revelou que adultos que receberam o Eltrombopague podem ter mais chance de ter uma resposta duradoura (2 estudos; n=326; RR 3.17, 95% IC: 1.07, 9.43, baixa certeza da evidência) (**Figura 3**). Contudo não houve diferença entre os grupos para a ocorrência eventos adversos (5 estudos, n=527; RR 0.99, 95% IC: 0.55, 1.78, moderada certeza da evidência) (**Figura 4**).

Dois estudos^{20,23}, incluindo 159 crianças com PTI, reportaram os resultados comparando o Eltrombopague com o grupo placebo. A meta-análise revelou que provavelmente não houve diferença entre o Eltrombopague e o Placebo para resposta duradoura (1 estudo; n=67; RR 6.36, 95% IC: 0.89, 45.53, moderada certeza da evidência) (**Figura 3**) e número de eventos adversos (2 estudos; n=159; RR 0.99; 95% IC: 0.25, 1.4, moderada certeza da evidência) (**Figura 4**).

Análise dos desfechos secundários

Os adultos que receberam o Eltrombopague tiveram mais chance de ter uma resposta plaquetária acima de 50.000 quando comparado ao grupo placebo (7 estudos, n=759; RR 3.65; 95% IC: 2.39, 5.55) (**Figura 5**). Em relação à terapia de resgate, os pacientes que receberam Eltrombopague provavelmente utilizaram menos terapia quando comparados aos pacientes que receberam placebo (5 estudos; n = 624. RR 0.4; 95% IC: 0.29, 0.56) (**Figura 6**). Por fim, não houve diferença entre os grupos para a ocorrência de sangramento (6 estudos; n = 736. RR 0.8; 95% IC: 0.52, 1.22) (**Figura 7**).

Nas crianças, a meta-análise revelou que não houve diferença entre o Eltrombopague e o Placebo na resposta plaquetária acima de 50.000 (2 estudos, n=159; RR 3.93, 95% IC: 0.56, 27.79) (**Figura 5**). Em relação a terapia de resgate, os pacientes que receberam Eltrombopague provavelmente utilizaram mais terapia de resgate,

quando comparados aos que receberam placebo (1 estudos; n=67; RR 1,96; 95% IC: 1.02, 3.76) (**Figura 6**). Houve diferença entre os grupos para a ocorrência de sangramento, maior no grupo que recebeu placebo (2 estudos; n=159; RR 0.47; 95% IC: 0.27, 0.83) (**Figura 7**).

A certeza da evidência para o desfecho de contagem plaquetária acima de 50000 foi alta nos adultos e baixa nas crianças. Para as análises de sangramento e uso de terapia de resgate, a certeza da evidência foi moderada (devido à imprecisão séria) tanto para adultos quanto para crianças.¹⁹

A **Tabela 1** descreve a qualidade de evidências encontradas do uso do Eltrombopague comparado com o placebo em adultos e crianças com PTI.

Discussão

A síntese aqui apresentada é original pela estratificação das análises para adultos e crianças. Esta metáanálise mostrou que o tratamento com o Eltrombopague tem uma grande eficácia em adultos, conforme foi visto pela maior resposta plaquetária quando comparado com o placebo, possui maior chance de ter uma resposta duradoura, menos utilização de terapia de resgate. Por outro lado, não houve diferença entre os grupos para ocorrência de sangramento ou eventos adversos. As crianças que receberam o Eltrombopague não obtiveram maior resposta plaquetária, nem mais chance de ter uma resposta plaquetária duradoura, não utilizaram menos terapia de resgate, nem tiveram menos eventos adversos, porém a ocorrência de sangramento foi menor neste grupo. A certeza da evidência variou entre baixa e alta.

Estes resultados corroboram com algumas revisões que foram publicadas recentemente investigando a eficácia e segurança do Eltrombopague em pessoas com PTI. Ahmed et al.²⁹ e Elgebaly et al.³⁰, entretanto investigaram os efeitos do

Eltrombopague no conjunto de adultos e crianças em uma mesma análise. Estas revisões demonstram um resultado significativo em termos de resposta plaquetária global, utilização de terapia de resgate, incidência de sangramento significativo, incidência de qualquer sangramento. Contudo, da mesma forma que em nossos resultados, não houve diferença significativa no total eventos adversos em comparação com placebo. Uma terceira metanálise, realizada somente em crianças por Massaro⁷, investigando Eltrombopague e o Romiplostim na mesma amostra, apresentou dados diferentes ao que encontramos nas crianças, apresentando maior resposta plaquetária. Contudo, quando realizou análise isolada do subgrupo que recebeu o Eltrombopague, os dados são semelhantes aos nossos, ou seja, tiveram menor incidência de sangramento. Apesar da maioria dos desfechos terem demonstrado resultados semelhantes ao nosso, outros foram conflitantes, como resposta duradoura plaquetária podendo ser explicados pela diferença nas análises realizadas ou o grupo comparador do estudo.

A Púrpura Trombocitopênica Imunológica é uma doença hematológica que se caracteriza com plaquetopenia, devido à destruição destas por anticorpos. Isto propicia sangramentos que interferem na indicação de tratamento e na qualidade de vida dos pacientes. Em adultos O uso do Eltrombopague demonstrou uma redução da incidência de sangramentos e permitiu uma melhor resposta plaquetária global. A incidência de sangramento está relacionada com o valor plaquetário, ocorrendo uma maior incidência de sangramentos graves, em pacientes com valor plaquetário menor que 20.000. Isto pode explicar por que os pacientes adultos, com maior valor plaquetário também tiveram menor incidência de sangramento, como foi visto em nossa revisão. Nas crianças, foi demonstrada uma menor incidência de sangramento e não ocorreu uma maior resposta plaquetária, esta falta de resposta plaquetária global, pode ser justificada pelo pequeno número de estudos encontrados (n=2), pois nos estudos de Grainger et

al.²⁴ e Bussel et al.²¹, as crianças tiveram melhor resposta plaquetária global. A contagem plaquetária foi avaliada considerando como ponto de corte de 50.000, não sendo avaliados os valores absolutos. Futuros estudos em crianças que analisem os valores absolutos das plaquetas são necessários, visto que existe relação nos valores absolutos plaquetários com a qualidade de vida (realização de atividade física, nível de energia e vida social).¹⁶

Nossa revisão apresenta alguns diferenciais como a avaliação separada de adultos e crianças, a busca extensiva nas bases de dados para encontrar a evidência disponível na área e um critério de inclusão específico com foco em auxiliar a tomada de decisão na prática clínica. Contudo, essa revisão também apresenta algumas limitações. Primeiro, apesar de termos feito todas as buscas na maioria das bases de dados da saúde, não podemos descartar a possibilidade de ter perdido algum estudo que poderia ter entrado em nossa revisão. Segundo poucos estudos foram encontrados recrutando crianças com PTI, sendo que mais estudos nessa população são necessários. Finalmente, a maioria dos estudos foi realizada em países desenvolvidos com alta renda o que restringe nossos resultados para essa população. Contudo, é necessária a realização de mais estudos em países subdesenvolvidos ou de média renda, onde o acesso a essa medicação é restrito, para investigar se os resultados serão reprodutíveis.

O uso de Eltrombopague para tratamento da população adulta está bem estabelecido, porém o número de estudos em crianças ainda é pequeno. O uso clínico em crianças deve levar em consideração os riscos e benefícios, já que a persistência da plaquetopenia grave, implica na redução da qualidade de vida destes pacientes. Em pacientes pediátricos que nestes casos foram submetidos a vários tipos de tratamento e não obtiveram resposta ao tratamento, o uso do Eltrombopague, pode ser o último tratamento possível. Futuros estudos são necessários para esclarecer estas incertezas em

crianças e se destaca que preferencialmente devem ser realizados em países de baixa renda para aprimorar a análise nesta população.

Conclusão

Nossos resultados demonstram que o Eltrombopague se mostrou eficaz, com melhor resposta plaquetária, menor incidência de sangramento e sem diferença nos eventos adversos quando comparado a placebo. Nas crianças, apesar de apresentar menor incidência de sangramento, o Eltrombopague não obteve uma melhor resposta plaquetária, sendo necessária realização de mais estudos nesta população para se obter resultados mais robustos.

Referências

1. Gonzalez-Porras JR, Bastida JM. Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety. *Ther Adv Drug Saf.* 2018;9(6):263-285. doi: 10.1177/2042098618769587. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29854389; PMCID: PMC5971401.
2. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, Pabinger I, Rummel M. Immune thrombocytopenia - current diagnostics and therapy: recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat.* 2018;41(5 Suppl):1-30. doi: 10.1159/000492187. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30235458.
3. Ozelo MC, Colella MP, Vinicius de Paula E, Virgílio do Nascimento ACK, Villaça PR, Bernardo WM. Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2018. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2018;40(1):50-74.

doi: 10.1016/j.htct.2017.11.001. Epub 2018 Feb 17. PMID: 30057974; PMCID: PMC6001928.

4. M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812. PMID: 31770441; PMCID: PMC6880896.

5. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812. PMID: 31770441; PMCID: PMC6880896.

6. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(3):495-520. doi: 10.1016/j.hoc.2013.03.001. PMID: 23714309; PMCID: PMC3672858.

7. Tumaini Massaro J, Chen Y, Ke Z. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenic purpura: meta-analysis. *Platelets.* 2019;30(7):828-835. doi: 10.1080/09537104.2019.1572873. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30810479.

8. Raymond SM, Wong RMS, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, Bussel JB. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with Eltrombopague: final results of the EXTEND study. *Blood* 2017;130(23):2527–2536.

9. Siegal D, Crowther M, Cuker A. Thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2013;50(1 Suppl)01: S18-21. doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.03.005. PMID: 23664510; PMCID: PMC3658154.

10. Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopague for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(4):454-461. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010660. PMID: 29487060; PMCID: PMC5858473.
11. Ehrlich LA, Kwitkowski VE, Reaman G, Ko CW, Nie L, Pazdur R, Farrell AT. U.S. Food and Drug Administration approval summary: eltrombopag for the treatment of pediatric patients with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(12). doi: 10.1002/pbc.26657. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28627134.
12. Wang L, Gao Z, Chen XP, Zhang HY, Yang N, Wang FY, Guan LX, Gu ZY, Zhao SS, Luo L, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:39003. doi: 10.1038/srep39003. PMID: 27991534; PMCID: PMC5171907.
13. Elgebaly AS, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A. Tolerability and efficacy of eltrombopague in chronic immune thrombocytopenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(8):928-937. doi: 10.1177/1076029616663849. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27572890.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(6):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
15. Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, Ghanima W, Arnold DM, Tomiyama Y, Santoro C, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): Impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol.* 2021;96(2):199-207. doi: 10.1002/ajh.26036. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33107998; PMCID: PMC7898815.
16. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, et al. American Society of Hematology 2019

- guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966. Erratum in: *Blood Adv.* 2020 Jan 28;4(2):252. PMID: 31794604; PMCID: PMC6963252.
17. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, Cines DB, Cooper N, Godeau B, Greinacher A, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood.* 2013;121(14):2596-2606. doi: 10.1182/blood-2012-07-442392. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23361904.
18. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. [accessed 2022 Mar 18]. <http://www.handbook.cochrane.org>.
19. GRADE guidelines – *Journal of Clinical Epidemiology* series. [accessed 2022 May 5]. <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>.
20. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011;377(9763):393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2. Epub 2010 Aug 23. Erratum in: *Lancet.* 2011 Jan 29;377(9763):382. PMID: 20739054.
21. Bussel JB, Garcia de Miguel P, Despotovic JM, Grainger JD, Sevilla J, Blanchette VS, Krishnamurti L, Connor P, David M, Boayue KB, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol.* 2015;2(8):e315-e325. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00114-3. Epub 2015 Jul 28. Erratum in: *Lancet Haematol.* 2015 Oct;2(10):e407. PMID: 26688484.

22. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60402-5. PMID: 19231632.
23. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone NL, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237-2247. doi: 10.1056/NEJMoa073275. PMID: 18046028.
24. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, Sosothikul D, Drelichman G, Sirachainan N, Holzhauer S, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10004):1649-1658. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61107-2. Epub 2015 Jul 28. Erratum in: *Lancet*. 2015 Oct 24;386(10004):1630. PMID: 26231455.
25. Liu X, Hou M, Li J, Jin J, Huang M, Yu Z, Xu X, Zhang X, Yang R. Efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia: stage 2 results from a multicenter phase III study. *Platelets*. 2022;33(1):82-88. doi: 10.1080/09537104.2020.1847267. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33251910.
26. Yang R, Li J, Jin J, Huang M, Yu Z, Xu X, Zhang X, Hou M. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2017;176(1):101-110. doi: 10.1111/bjh.14380. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27734464.
27. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, Ninomiya H, Kosugi H, Nomura S, Ozaki K, et al. A lower starting dose of

eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2012;10(5):799-806. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04695.x. PMID: 22409309.

28. Huang YT, Liu XF, Chen YF, Fu RF, Liu W, Zhang L, Yang RC. The efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2018;39(1):32-36. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.01.007. PMID: 29551030; PMCID: PMC7343115.

29. Ahmed HAW, Masoud AT, Han J, Adel Sofy A, Saeed Ahmed A, Abdesattart AT, Drokow EK, Sun K. Eltrombopag effectiveness and tolerability in chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211005555. doi: 10.1177/10760296211005555. PMID: 33874785; PMCID: PMC8060759.

30. Elgebaly AS, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A. Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(8):928-937. doi: 10.1177/1076029616663849. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27572890.

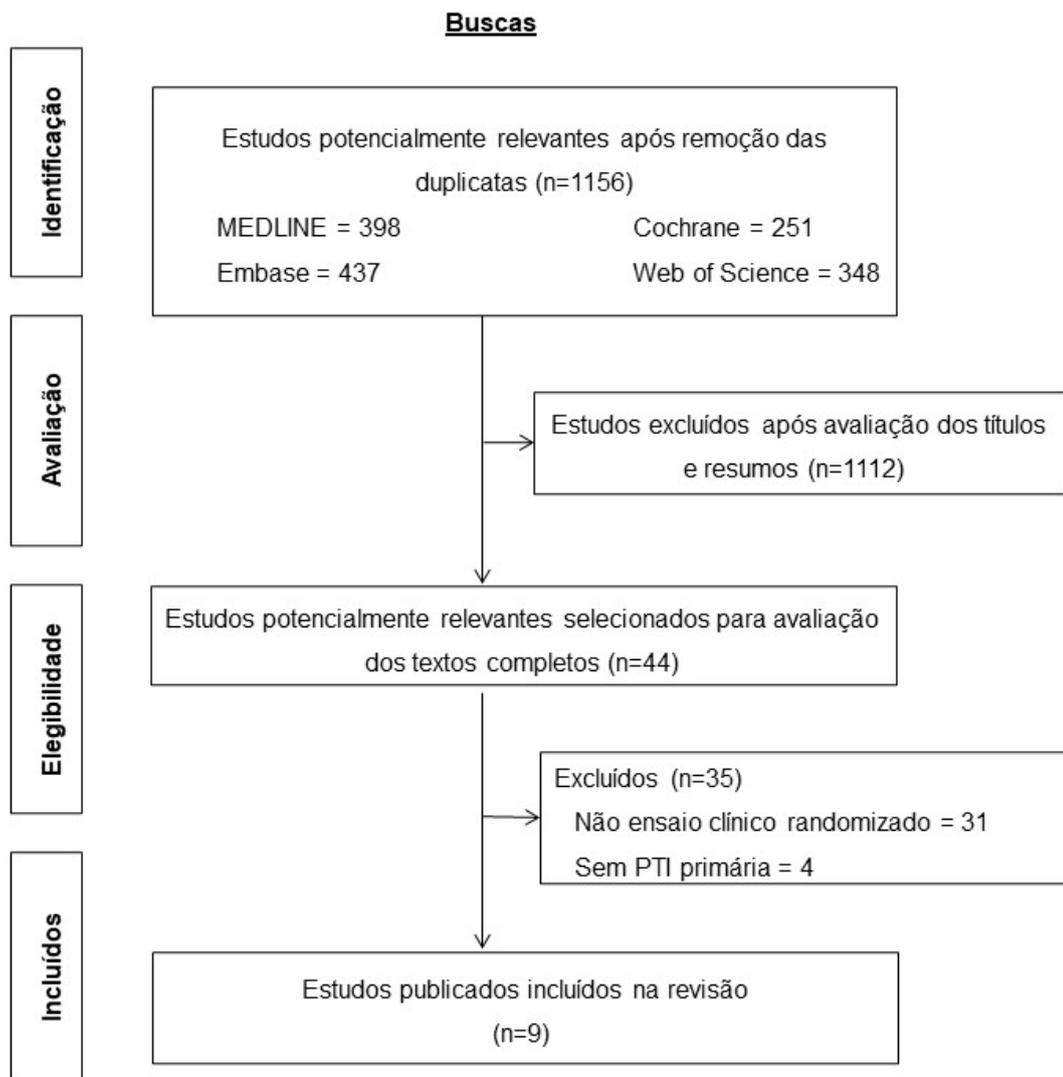


Figura 1. Fluxograma dos estudos incluídos na revisão sistemática.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bussel 2007	?	?	+	+	+	+	+
Bussel 2009	+	?	+	+	+	+	+
Bussel 2015	+	+	+	+	+	+	+
Cheng 2011	+	+	+	+	+	+	+
Grainger 2015	+	+	+	+	+	+	+
Huang 2018	+	?	+	+	+	?	+
Liu 2020	?	?	+	+	+	+	+
Tomiyama 2012	?	+	+	+	+	+	+
Yang 2017	+	+	+	+	+	+	+

Verde = baixo risco de viés; Amarelo = risco incerto; Vermelho = alto risco de viés

Figura 2. Resumo do risco de viés: julgamento dos autores para cada estudo incluído.

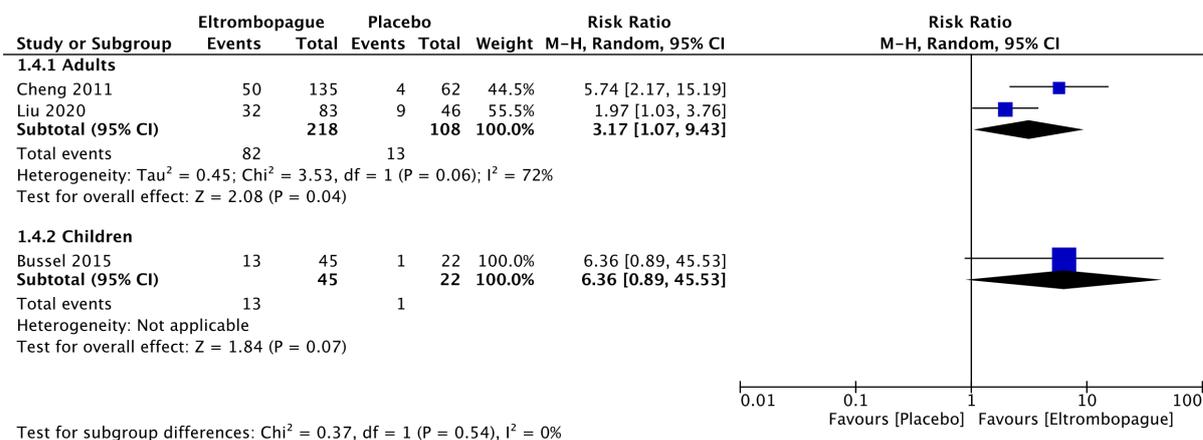


Figura 3. Comparação entre a resposta duradoura do Eltrombopague com o placebo em adultos e crianças com PTI.

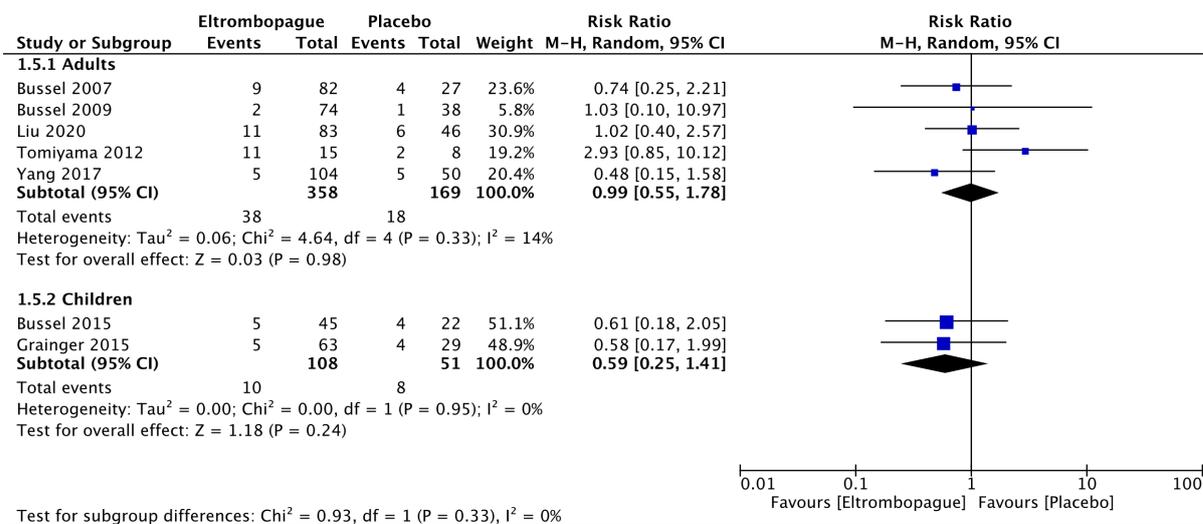


Figura 4. Comparação entre a ocorrência de eventos adversos do Eltrombopague com o placebo em adultos e crianças com PTI.

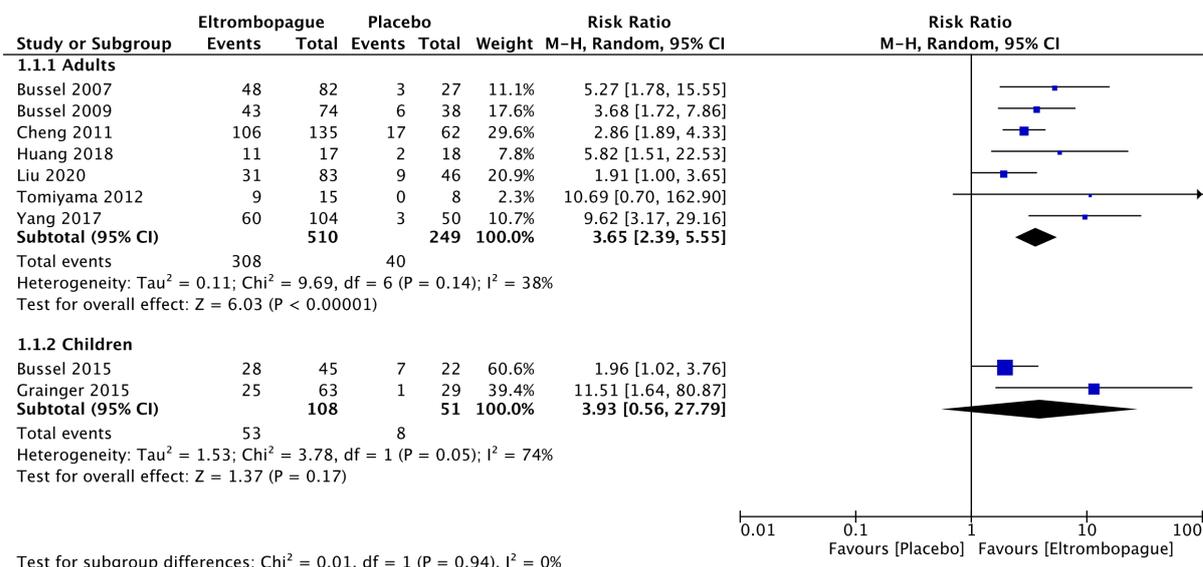


Figura 5. Comparação entre a resposta plaquetária do Eltrombopague com o placebo em adultos e crianças com PTI.

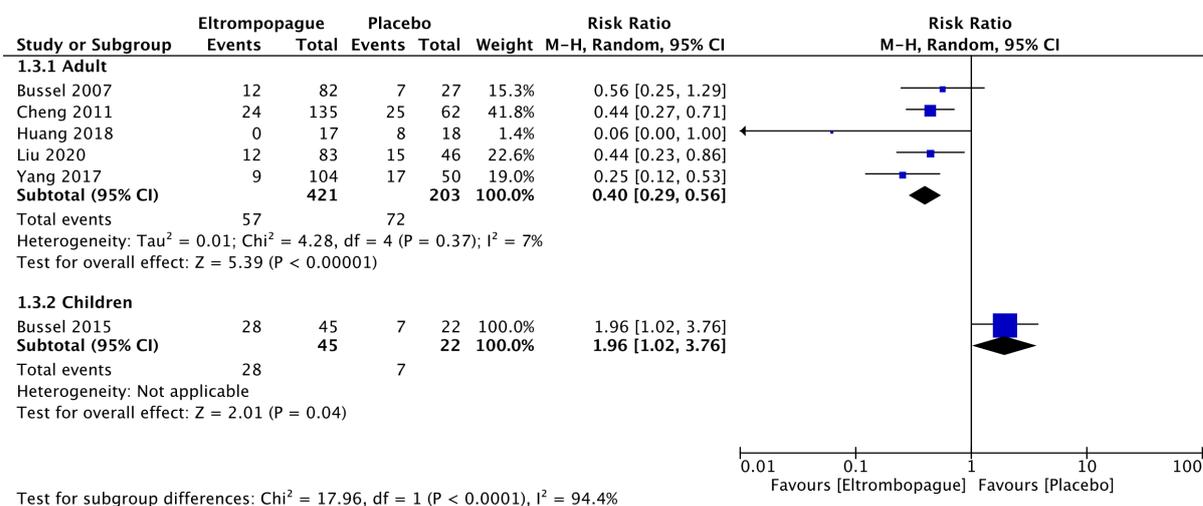


Figura 6. Comparação entre o uso de terapia de resgate do Eltrombopague com o placebo em adultos e crianças com PTI.

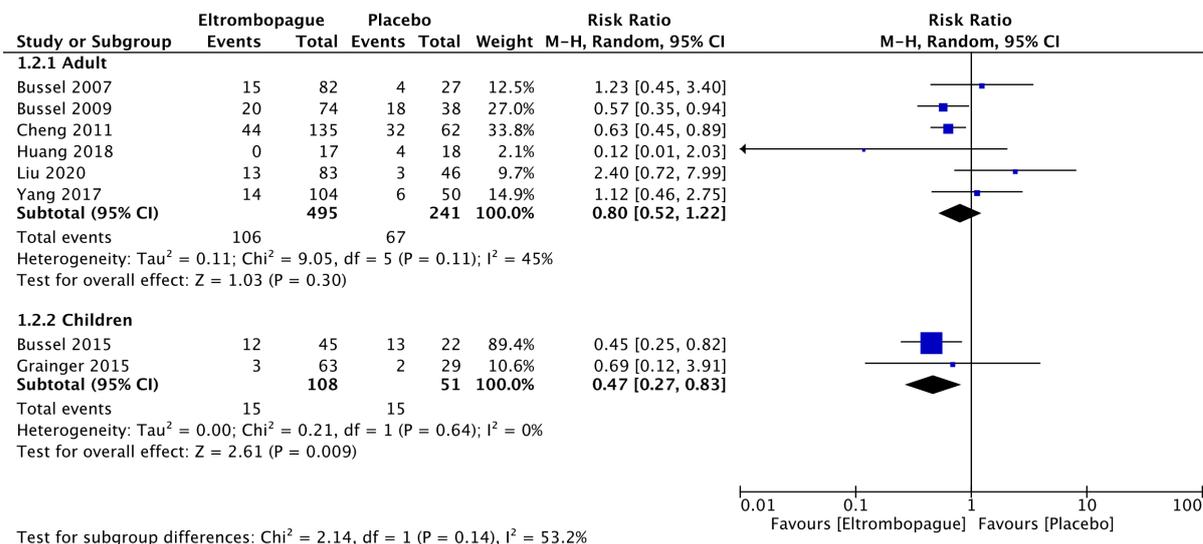


Figura 7. Comparação entre a ocorrência de sangramento do Eltrombopague com o placebo em adultos e crianças com PTI.

Tabela 1. Qualidade das evidências encontradas do uso do Eltrombopague comparado com placebo em adultos e crianças com PTI

	Qualidade do estudo				No de eventos		Efeito	Qualidade
	No de estudos	Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Grupo Intervenção	Grupo Controle	Risco Relativo ⁴ (95% CI)	
Resposta Duradoura								
Adultos	2 estudos	Sem Risco de Viés sério ¹	Inconsistência séria ²	Imprecisão séria ³	82	13	3.17 (1.07, 9.43)	□ Baixa
Crianças	1 estudo	Sem Risco de Viés sério ¹	Sem inconsistência	Imprecisão séria ³	13	1	6.36 (0.89, 45.53)	□□ Moderada
Eventos adversos								
Adultos	5 estudos	Sem Risco de Viés sério ¹	Sem inconsistência	Imprecisão séria ³	38	18	0.99 (0.55, 1.78)	□□ Moderada
Crianças	2 estudos	Sem Risco de Viés sério ¹	Sem inconsistência	Imprecisão séria ³	10	8	0.59 (0.25, 1.41)	□□ Moderada
Plaquetas ≥50.000								
Adultos	7 estudos	Sem Risco de Viés sério ¹	Sem inconsistência	Sem Imprecisão	308	40	3.65 (2.39, 5.55)	□□□ Alta
Crianças	2 estudos	Sem Risco de Viés sério ¹	Inconsistência séria ²	Imprecisão séria ³	53	8	3.93 (0.56, 27.79)	□ Baixa

Uso de Terapia de resgate								
Adultos	5 estudos	Sem Risco de Viés sério ¹	Sem inconsistência	Imprecisão séria ³	57	72	0.40 (0.29, 0.56)	□□ Moderada
Crianças	1 estudo	Sem Risco de Viés sério ¹	Sem inconsistência	Imprecisão séria ³	28	7	1.96 (1.02, 3.76)	□□ Moderada
Sangramento (OMS >2)								
Adultos	6 estudos	Sem Risco de Viés sério ¹	Sem inconsistência	Imprecisão séria ³	106	67	0.80 (0.52, 1.22)	□□ Moderada
Crianças	2 estudos	Sem Risco de Viés sério ¹	Sem inconsistência	Imprecisão séria ³	15	15	0.47 (0.27, 0.83)	□□ Moderada

¹ > 25% dos participantes provindo de estudos com alto risco de viés.
² Heterogeneidade substancial entre os estudos foi grande [$I^2 > 50\%$].
³ Número total de eventos < 300 para cada resultado.
⁴ Risco relativo do Eltrombopague comparado com o Grupo Placebo.

ANEXOS**ANEXO A - APROVAÇÃO DO TRABALHO PELO COMITÊ ASSESSOR DE
PESQUISA (CAPI) DA UNIVERSIDADE DO OESTE PAULISTA (UNOESTE)**

PROTOCOLO SGP NÚMERO 6541

DATA DO PARECER 11/03/2021

ANEXO B - NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CIENTÍFICA

Instructions for authors

Thank you for choosing to submit your paper to us. These instructions will ensure we have everything required so your paper can move through peer review, production and publication smoothly. Please take the time to read and follow them as closely as possible, as doing so will ensure your paper matches the journal's requirements.

AUTHOR SERVICES

Supporting Taylor & Francis authors

For general guidance on every stage of the publication process, please visit our [Author Services website](#).

EDITING SERVICES

Supporting Taylor & Francis authors

For editing support, including translation and language polishing, explore our [Editing Services website](#)

SCHOLARONE MANUSCRIPTS™

This journal uses ScholarOne Manuscripts (previously Manuscript Central) to peer review manuscript submissions. Please read the [guide for ScholarOne authors](#) before making a submission. Complete guidelines for preparing and submitting your manuscript to this journal are provided below.

Contents

- [About the Journal](#)
- [Open Access](#)
- [Peer Review and Ethics](#)
- [Preparing Your Paper](#)
 - - [Style Guidelines](#)
 - [Formatting and Templates](#)
 - [References](#)
 - [Editing Services](#)
 - [Checklist](#)
- [Using Third-Party Material](#)
- [Disclosure Statement](#)

- [Clinical Trials Registry](#)
- [Complying With Ethics of Experimentation](#)
 - [Consent](#)
 - [Health and Safety](#)
- [Submitting Your Paper](#)
- [Data Sharing Policy](#)
- [Publication Charges](#)
- [Copyright Options](#)
- [Complying with Funding Agencies](#)
- [My Authored Works](#)

About the Journal

Platelets is an international, peer-reviewed journal publishing high-quality, original research. Please see the journal's [Aims & Scope](#) for information about its focus and peer-review policy.

Please note that this journal only publishes manuscripts in English.

Platelets accepts the following types of article:

- Research articles, rapid communications, review articles, systematic reviews, technical reports, brief reports, case reports, comments, collections, letters, article commentaries

Platelets considers all manuscripts of relevance to platelets and megakaryocytes at the Editors' discretion; the Editors' decision is final.

Platelets publishes research articles, rapid communications, review articles, systematic reviews, technical reports, brief reports, case reports, comments, collections, letters, article commentaries. Suggestions for review articles should be emailed to the Review Editor or the Editors in Chief.

From June 28, 2022, *Platelets* will become a fully open access journal. All articles submitted from that date will (if accepted) be available for anyone to read anywhere, at any time immediately on publication, following the payment of an article publishing charge (APC). The APC for this journal will be \$2,885 USD / 2,220 GDP / 2,550 Euro / AUD 3,860.

Editors-in-Chief:

- Paul Harrison, Institute for Inflammation and Ageing, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, UK. Tel: (+44) 121 371 3251. Fax: (+44) 121 371 23203. E-mail: p.harrison.1@bham.ac.uk
- Steve P Watson, Institute for Cardiovascular Sciences, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, UK. Tel: (+44) 121 414 6514. Fax: (+44) 121 415 8817. E-mail: s.p.watson@bham.ac.uk

Reviews Editor:

- Matthew Harper, University of Cambridge, Department of Pharmacology, Tennis Court Road, Cambridge CB2 1PD, United Kingdom. Tel: (+44) 1223 3 34032 / Lab: 3 34024. E-mail: mth29@cam.ac.uk

Systematic Reviews Editor:

- Marie Lordkipanidzé Montreal Heart Institute, Research center, 5000 rue Belanger, Montreal, Qc, H1T 1C8, Canada. Tel: (+1) 514-376-3330 poste 2694. E-mail: marie.lordkipanidze@umontreal.ca

Clinical Trials Editor:

- Mark Thomas, Institute of Cardiovascular Sciences, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, United Kingdom. E-mail: M.R.Thomas@bham.ac.uk

Technical Report Editor:

- Elizabeth Gardiner, The John Curtin School of Medical Research, The Australian National University, GPO Box 334 Canberra City ACT 2600, Australia. Tel: (+61) 2 612 58523. E-mail: elizabeth.gardiner@anu.edu.au

Collection Editor:

- Neil Morgan, Institute of Cardiovascular Sciences, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, United Kingdom. E-mail: n.v.morgan@bham.ac.uk

Social Media Editors:

- Craig Hughes, School of Biological Sciences, University of Reading, Reading, Berkshire RG6 6AH, United Kingdom. E-mail: c.e.hughes@reading.ac.uk
- Kellie Machlus, Harvard Institutes of Medicine, BWH Hematology Division, 77 Avenue Louis Pasteur, HIM 733, Boston, MA 02115, USA. E-mail: kmachlus@bwh.harvard.edu

Editorial Assistant:

- Gayle Halford, Institute of Cardiovascular Sciences, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, United Kingdom. E-mail: g.m.halford@bham.ac.uk

Open Access

You have the option to publish open access in this journal via our Open Select publishing program. Publishing open access means that your article will be free to access online immediately on publication, increasing the visibility, readership and impact of your research. Articles published Open Select with Taylor & Francis typically receive 95% more citations* and over 7 times as many downloads** compared to those that are not published Open Select.

Your research funder or your institution may require you to publish your article open access. Visit our [Author Services](#) website to find out more about open access policies and how you can comply with these.

You will be asked to pay an article publishing charge (APC) to make your article open access and this cost can often be covered by your institution or funder. Use our [APC finder](#) to view the APC for this journal.

Please visit our [Author Services website](#) if you would like more information about our Open Select Program.

*Citations received up to 9th June 2021 for articles published in 2016-2020 in journals listed in Web of Science®. Data obtained on 9th June 2021, from Digital Science's Dimensions platform, available at <https://app.dimensions.ai>

**Usage in 2018-2020 for articles published in 2016-2020.

Peer Review and Ethics

Taylor & Francis is committed to peer-review integrity and upholding the highest standards of review. Once your paper has been assessed for suitability by the editor, it will then be single blind peer reviewed by independent, anonymous expert referees. If you have shared an earlier version of your Author's Original Manuscript on a preprint server, please be aware that anonymity cannot be guaranteed. Further information on our preprints policy and citation requirements can be found on our [Preprints Author Services page](#). Find out more about [what to expect during peer review](#) and read our guidance on [publishing ethics](#).

Preparing Your Paper

All authors submitting to medicine, biomedicine, health sciences, and allied and public health journals should conform to the [Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals](#), prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

All research studies on humans (individuals, samples or data) must have been performed in accordance with the principles stated in the [Declaration of Helsinki](#). Prior to starting the study, approval must have been obtained for all protocols from the local institutional review board (IRB) or other appropriate ethics committee to confirm the study meets national and international guidelines for research on humans. A statement to confirm this must be included within the manuscript, which must provide details of the name of the ethics committee and reference/permit numbers where available.

For non-interventional studies, where ethical approval is not required (e.g. because of local laws) or where a study has been granted an exemption, this should be stated within the manuscript with a full explanation. Where a study has been granted exemption, the name of the ethics committee which granted this should also be included.

Authors must be prepared to provide further information to the Editor upon request.

Policy for Publishing of Papers from Editors of *Platelets*

All of the editors, including the editors-in-chief, are recused from assessment of papers on which they are an author, and are blinded to the review process. This

includes the selection of the plenary paper in each issue, which is selected through a vote from members of the editorial board.

Research articles, rapid communications, review articles, systematic reviews, technical reports, brief reports, case reports, comments, collections, letters, article commentaries

- **Research Articles:** Manuscripts should be divided into sections with the headings: Title page, Abstract, Introduction, Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, Declaration of Interest statement, References, Tables and Figures. A Conclusion section is optional. Each section should begin on a new sheet and be identified with the shoulder heading. Other subsection headings within the main headings may be used but should be limited.
- Up to 7 Figures or Tables are permitted, unless Authors contact the Editor.
- Word Count for Research Articles and Reviews: normally 4000 words excluding the title page, abstract, references, figures, tables and their legends, but flexibility may be applied at the discretion of the Editor.
- Articles should contain an unstructured abstract of 200 words. They should contain between 2 and 6 **keywords**. Read [making your article more discoverable](#), including information on choosing a title and search engine optimization.
- Manuscripts on the relationship of biomarkers to disease must meet minimum criteria as exemplified for mean platelet volume. See Harrison P, Goodall AH. Studies on Mean Platelet Volume (MBV)—New Editorial Policy. *Platelets* 2016; 27:605–606.
- **Rapid Communications:** Platelets will consider articles of high interest for rapid communication publication in the next available issue. The rapid communications will be handled within 10 working days and should be formatted as per the guidelines of a normal manuscript.
- All research studies that prospectively allocate human participants to a health-related intervention (particularly pharmaceutical-, device- or nutrition-related interventions) are considered to be a clinical trial. All clinical trials must be prospectively registered in a recognised public registry of clinical trials, such as ClinicalTrials.gov , before enrolment has commenced. The manuscript should include the name of the registry and the registration number. All manuscripts relating to clinical trials should be reported according to CONSORT guidelines.
- **Reviews:** Platelets publishes commissioned reviews but also invites authors to submit reviews on a topic of their choosing. It is advisable that the latter are discussed with the

Editors-in-Chief prior to submission. Reviews are up to 4,000 words with an abstract, and the number of references should not exceed 100. Review Series consist of between 3 - 9 articles of usually between 2,000 - 3,000 words on a focused topic, although articles can be longer. All manuscripts in a review series are invited.

- **Systematic Reviews:** Platelets uses the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines as a basis for systematic reviews. Please refer to <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Default.aspx> for details on the PRISMA guidelines. The PRISMA checklist is available at: <http://www.prismastatement.org/PRISMAStatement/Checklist.aspx>.
- Accordingly, we expect that all systematic reviews be registered in an internationally recognized database (e.g. PROSPERO –The International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews). Systematic reviews are up to 4,000 words.
- **Comments:** Comments are short discussions of current controversies in the field. They are up to 3,000 words in length with an abstract. On acceptance, they are published in the next available edition of the journal.
- **Technical Reports:** Platelets now publishes papers that focus on clear description and application of major methodological improvements and significant refinements to an already established (validated and published) platelet-specific haemostasis method, or the development of new methods that are specifically for platelet research conducted in vitro and in vivo. The latter are entitled 'Technical Report' and are evaluated as full research papers. The Journal's Scope includes all aspects of contemporary platelet research, including quantitative, biochemical, cellular, computational, molecular, invasive and non-invasive imaging, genetic and physiological research approaches. The Journal welcomes early applications of new analytical methods and approaches with clear impact on platelet research.
- Manuscripts should be 3000 words or less, up to 4 figures and/or tables and with no more than 40 references. Longer manuscripts are acceptable at the discretion of the editor. The structure should follow the format: Title, Abstract, Method (including validation), Discussion, Conclusions, References and Figures/Tables; and the title page must include "Technical Report". The method should be described clearly with sufficient detail to allow repetition by a skilled operator. Any unusual hazards relating to the chemicals, procedures or non-standard equipment should be clearly identified. The accuracy of primary measurements should be stated. The results should be organised into an orderly and logical sequence and only the most relevant results should be described in the text; to highlight the most

important points. The conclusions should interpret the key results and highlight the novelty and significance of the work. A Declaration of Interest should be included in the manuscript.

- **Brief Reports:** Authors should follow the formatting instructions above; the abstract should be up to 200 words and the text up to 2000 words. Up to 4 Figures or Tables are permitted.
- **Letters:** Letters may be on any topic of interest to readers of the journal but a particular use of a letter is in addressing points arising from papers recently published in *Platelets*, providing evidence to confirm or refute the work described in the paper in question. Authors of the original paper would be allowed the opportunity to comment on the contents of the letter. Letters should be up to 1,200 words. No abstract is required. Up to two Figures or Tables (or one of each) is permitted.
- **Case Reports:** These should follow the guidelines for Short Communications.
- **Collections:** The 'Collection' Review Series provides a summary of genes and gene mutations which are implicated in the more common causes of platelet disorders and bleeding. All articles are invited and should be up to 1000 words with up to 2 illustrations. There is no abstract.
- **Obituaries:** Please contact the Editors in Chief if you wish to submit an obituary.
- **Book Reviews:** Please contact the Editors in Chief if you wish to publish a book review.
- **Article Commentaries:** *Platelets* publishes commissioned commentaries discussing selected papers from other journals. The commentary should be no more than 1200 words in length and contain one figure which summarizes the paper. If you wish to write a commentary, please contact one of the journal editors including the names of authors. You will then receive a confirmation e-mail from the editorial office with a due date. We encourage submissions from early career researchers, preferably supported by a senior author. On acceptance, they are published in the next available edition of the journal.

Style Guidelines

Please refer to these [quick style guidelines](#) when preparing your paper, rather than any published articles or a sample copy.

Please use American spelling style consistently throughout your manuscript.

Please use double quotation marks, except where "a quotation is 'within' a quotation". Please note that long quotations should be indented without quotation marks.

Formatting and Templates

Papers may be submitted in Word format. Figures should be saved separately from the text. To assist you in preparing your paper, we provide formatting template(s).

[Word templates](#) are available for this journal. Please save the template to your hard drive, ready for use.

If you are not able to use the template via the links (or if you have any other template queries) please contact us [here](#).

References

Please use this [reference guide](#) when preparing your paper.

Taylor & Francis Editing Services

To help you improve your manuscript and prepare it for submission, Taylor & Francis provides a range of editing services. Choose from options such as English Language Editing, which will ensure that your article is free of spelling and grammar errors, Translation, and Artwork Preparation. For more information, including pricing, [visit this website](#).

Checklist: What to Include

1. **Author details.** Please ensure everyone meeting the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [requirements for authorship](#) is included as an author of your paper. Please ensure all listed authors meet the [Taylor & Francis authorship criteria](#). All authors of a manuscript should include their full name and affiliation on the cover page of the manuscript. Where available, please also include ORCiDs and social media handles (Facebook, Twitter or LinkedIn). One author will need to be identified as the corresponding author, with their institutional email address normally displayed in the article PDF (depending on the journal) and the online article. A secondary email address may also be included if necessary. Authors' affiliations are the affiliations where the research was conducted. If any of the named co-authors moves affiliation during the peer-review process, the new affiliation can be given as a footnote. Please note that no changes to affiliation can be made after your paper is accepted. [Read more on authorship](#).

2. **Plain Language Summary.** Taylor & Francis welcomes the submission of plain language summaries (PLS) alongside your manuscript. Please visit the [Plain Language Summaries Author Services](#) page to read our PLS guidelines, which discuss developing, submitting, and publishing PLS, and view recent examples of published PLS. Example: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2020.1775455>

PLS is required for the following articles: reviews, systematic reviews, opinion/comment articles, rapid communications research articles, and brief reports. PLS is optional for case reports, technical reports, and the rest article types.

3. **Graphical abstract (optional).** **We encourage authors to submit a visual/graphic abstract but this is not compulsory.** It should be a maximum width of 525 pixels. If your image is narrower than 525 pixels, please place it on a white background 525 pixels wide to ensure the dimensions are maintained. Save the graphical abstract as a .jpg, .png, or .tiff. Please do not embed it in the manuscript file but save it as a separate file, labelled GraphicalAbstract1. (Images printed in color will incur a cost).
4. You can opt to include a **video abstract** with your article. [Find out how these can help your work reach a wider audience, and what to think about when filming.](#)
5. **Funding details.** Please supply all details required by your funding and grant-awarding bodies as follows:
For single agency grants
This work was supported by the [Funding Agency] under Grant [number xxxx].
For multiple agency grants
This work was supported by the [Funding Agency #1] under Grant [number xxxx]; [Funding Agency #2] under Grant [number xxxx]; and [Funding Agency #3] under Grant [number xxxx].
6. **Disclosure statement.** This is to acknowledge any financial or non-financial interest that has arisen from the direct applications of your research. If there are no relevant competing interests to declare please state this within the article, for example: *The authors report there are no competing interests to declare.* [Further guidance on what is a conflict of interest and how to disclose it.](#)
7. **Acknowledgement.** Authors must notify and obtain permission from anyone named in the acknowledgements section. This includes the revised version of the manuscript.
8. **Data availability statement.** If there is a data set associated with the paper, please provide information about where the data supporting the results or analyses presented in the paper can be found. Where applicable, this should include the hyperlink, DOI or other persistent identifier associated with the data set(s). [Templates](#) are also available to support authors.

9. **Data deposition.** If you choose to share or make the data underlying the study open, please deposit your data in a [recognized data repository](#) prior to or at the time of submission. You will be asked to provide the DOI, pre-reserved DOI, or other persistent identifier for the data set.
10. **Supplemental online material.** Supplemental material can be a video, dataset, fileset, sound file or anything which supports (and is pertinent to) your paper. We publish supplemental material online via Figshare. Find out more about [supplemental material and how to submit it with your article](#).
11. **Figures.** Figures should be high quality (1200 dpi for line art, 600 dpi for grayscale and 300 dpi for color, at the correct size). Figures should be supplied in one of our preferred file formats: EPS, PDF, PS, JPEG, TIFF, or Microsoft Word (DOC or DOCX) files are acceptable for figures that have been drawn in Word. For information relating to other file types, please consult our [Submission of electronic artwork](#) document.
12. **Tables.** Tables should present new information rather than duplicating what is in the text. Readers should be able to interpret the table without reference to the text. Please supply editable files.
13. **Equations.** If you are submitting your manuscript as a Word document, please ensure that equations are editable. More information about [mathematical symbols and equations](#).
14. **Units.** Please use [SI units](#) (non-italicized).

Using Third-Party Material in your Paper

You must obtain the necessary permission to reuse third-party material in your article. The use of short extracts of text and some other types of material is usually permitted, on a limited basis, for the purposes of criticism and review without securing formal permission, but it should be clear that this has been reproduced. If you wish to include any material in your paper for which you do not hold copyright, and which is not covered by this informal agreement, you will need to obtain written permission from the copyright owner prior to submission. You should confirm that you have the necessary permissions on submission of the manuscript. More information on [requesting permission to reproduce work\(s\) under copyright](#).

Disclosure Statement

Please include a disclosure statement, using the subheading “Disclosure of interest.” If you have no interests to declare, please state this (suggested wording: *The authors*

report no conflict of interest). For all NIH/Wellcome-funded papers, the grant number(s) must be included in the declaration of interest statement. [Read more on declaring conflicts of interest.](#)

Clinical Trials Registry

In order to be published in a Taylor & Francis journal, all clinical trials must have been registered in a public repository, ideally at the beginning of the research process (prior to participant recruitment). Trial registration numbers should be included in the abstract, with full details in the methods section. Clinical trials should be registered prospectively – i.e. before participant recruitment. However, for clinical trials that have not been registered prospectively, Taylor & Francis journals requires retrospective registration to ensure the transparent and complete dissemination of all clinical trial results which ultimately impact human health. Authors of retrospectively registered trials must be prepared to provide further information to the journal editorial office if requested. The clinical trial registry should be publicly accessible (at no charge), open to all prospective registrants, and managed by a not-for-profit organization. For a list of registries that meet these requirements, please visit the [WHO International Clinical Trials Registry Platform](#) (ICTRP). The registration of all clinical trials facilitates the sharing of information among clinicians, researchers, and patients, enhances public confidence in research, and is in accordance with the [ICMJE guidelines](#).

Complying With Ethics of Experimentation

Please ensure that all research reported in submitted papers has been conducted in an ethical and responsible manner, and is in full compliance with all relevant codes of experimentation and legislation. All original research papers involving humans, animals, plants, biological material, protected or non-public datasets, collections or sites, must include a written statement in the Methods section, confirming ethical approval has been obtained from the appropriate local ethics committee or Institutional Review Board and that where relevant, informed consent has been obtained. For animal studies, approval must have been obtained from the local or institutional animal use and care committee. All research studies on humans (individuals, samples, or data) must have been performed in accordance with the

principles stated in the [Declaration of Helsinki](#). In settings where ethics approval for non-interventional studies (e.g. surveys) is not required, authors must include a statement to explain this. In settings where there are no ethics committees in place to provide ethical approval, authors are advised to contact the Editor to discuss further. Detailed guidance on ethics considerations and mandatory declarations can be found in our Editorial Policies section on [Research Ethics](#).

Consent

All authors are required to follow the [ICMJE requirements](#) and [Taylor & Francis Editorial Policies](#) on privacy and informed consent from patients and study participants. Authors must include a statement to confirm that any patient, service user, or participant (or that person's parent or legal guardian) in any type of qualitative or quantitative research, has given informed consent to participate in the research. For submissions where patients or participants can be potentially identified (e.g. a clinical case report detailing their medical history, identifiable images or media content, etc), authors must include a statement to confirm that they have obtained written informed consent to publish the details from the affected individual (or their parents/guardians if the participant is not an adult or unable to give informed consent; or next of kin if the participant is deceased). The process of obtaining consent to publish should include sharing the article with the individual (or whoever is consenting on their behalf), so that they are fully aware of the content of the article before it is published. Authors should familiarise themselves with our [policy on participant/patient privacy and informed consent](#). They may also use the Consent to Publish Form, which can be downloaded from the [same Author Services page](#).

Health and Safety

Please confirm that all mandatory laboratory health and safety procedures have been complied with in the course of conducting any experimental work reported in your paper. Please ensure your paper contains all appropriate warnings on any hazards that may be involved in carrying out the experiments or procedures you have described, or that may be involved in instructions, materials, or formulae.

Please include all relevant safety precautions; and cite any accepted standard or code of practice. Authors working in animal science may find it useful to consult

the [International Association of Veterinary Editors' Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare](#) and [Guidelines for the Treatment of Animals in Behavioural Research and Teaching](#). When a product has not yet been approved by an appropriate regulatory body for the use described in your paper, please specify this, or that the product is still investigational.

Submitting Your Paper

This journal uses ScholarOne Manuscripts to manage the peer-review process. If you haven't submitted a paper to this journal before, you will need to create an account in ScholarOne. Please read the guidelines above and then submit your paper in [the relevant Author Center](#), where you will find user guides and a helpdesk.

Please note that *Platelets* uses [Crossref™](#) to screen papers for unoriginal material. By submitting your paper to *Platelets* you are agreeing to originality checks during the peer-review and production processes.

On acceptance, we recommend that you keep a copy of your Accepted Manuscript. Find out more about [sharing your work](#).

Data Sharing Policy

This journal applies the Taylor & Francis [Basic Data Sharing Policy](#). Authors are encouraged to share or make open the data supporting the results or analyses presented in their paper where this does not violate the protection of human subjects or other valid privacy or security concerns.

Authors are encouraged to deposit the dataset(s) in a recognized data repository that can mint a persistent digital identifier, preferably a digital object identifier (DOI) and recognizes a long-term preservation plan. If you are uncertain about where to deposit your data, please see [this information](#) regarding repositories.

Authors are further encouraged to [cite any data sets referenced](#) in the article and provide a [Data Availability Statement](#).

At the point of submission, you will be asked if there is a data set associated with the paper. If you reply yes, you will be asked to provide the DOI, pre-registered DOI, hyperlink, or other persistent identifier associated with the data set(s). If you have selected to provide a pre-registered DOI, please be prepared to share the reviewer URL associated with your data deposit, upon request by reviewers.

Where one or multiple data sets are associated with a manuscript, these are not formally peer reviewed as a part of the journal submission process. It is the author's responsibility to ensure the soundness of data. Any errors in the data rest solely with the producers of the data set(s).

Publication Charges

There are no submission fees, publication fees or page charges for this journal.

Color figures will be reproduced in color in your online article free of charge. If it is necessary for the figures to be reproduced in color in the print version, a charge will apply.

Charges for color figures in print are \$400 per figure (£300; \$500 Australian Dollars; €350). For more than 4 color figures, figures 5 and above will be charged at \$75 per figure (£50; \$100 Australian Dollars; €65). Depending on your location, these charges may be subject to local taxes.

Copyright Options

Copyright allows you to protect your original material, and stop others from using your work without your permission. Taylor & Francis offers a number of different license and reuse options, including Creative Commons licenses when publishing open access. [Read more on publishing agreements.](#)

Complying with Funding Agencies

We will deposit all National Institutes of Health or Wellcome Trust-funded papers into PubMedCentral on behalf of authors, meeting the requirements of their respective open access policies. If this applies to you, please tell our production team when you receive your article proofs, so we can do this for you. Check funders' open access policy mandates [here](#). Find out more about [sharing your work](#).

My Authored Works

On publication, you will be able to view, download and check your article's metrics (downloads, citations and Altmetric data) via [My Authored Works](#) on Taylor & Francis Online. This is where you can access every article you have published with us, as

well as your [free eprints link](#), so you can quickly and easily share your work with friends and colleagues.

We are committed to promoting and increasing the visibility of your article. Here are some tips and ideas on how you can work with us to [promote your research](#).

Queries

Should you have any queries, please visit our [Author Services website](#) or contact us [here](#). *Updated 02-06-2022*

ANEXO C – ESTRATÉGIAS DE BUSCA MEDLINE

1. "immune thrombocytopenia".ab,ti,kw.
2. exp Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic/
3. exp Receptors, Thrombopoietin/ or Thrombopoiesis/ or Thrombopoietin/
4. thrombocytopeni*.ab,ti,kw.
5. "Thrombopoietin Receptors".ab,ti,kw.
6. "Thrombopoie*".ab,ti,kw.
7. Eltrombopague.ab,ti,kw. or Eltrombopague/
8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
9. (randomized or randomised).ab,ti.
10. placebo.ab,ti.
11. dt.fs.
12. randomly.ab,ti.
13. trial.ab,ti.
14. groups.ab,ti.
15. Animals/
16. Humans/
17. or/9-14
18. 15 not (15 and 16)
19. 17 not 18
20. 7 and 8 and 19

ANEXO D – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo	País	Característica da amostra	Grupo Intervenção/ controle	Desfechos analisados	Tempo de acompanhamento
Cheng¹⁹, 2011	Estados Unidos, Áustria, Canadá, China, República Tcheca, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Índia, Itália, Holanda, Nova Zelândia, Peru, Polónia, Rússia, Eslováquia, Espanha, Tunísia, Croácia, Inglaterra e Vietnã	Total: 197 pacientes com PTI. Eltrombopague (n = 135; M: 42 F: 93; Mediana idade 52,5 anos (IIQ: 43–63)) e Placebo (n = 62; M: 19 F: 43; Mediana idade 47,0 anos (IIQ: 34–56))	Eltrombopague 50mg/dia Dose máxima: 75 mg/dia (Plaquetas < 50 ×10 ³ mm ³ após D22) > 200 × 10 ³ mm ³ : 25mg/dia > 400 ×10 ³ mm ³ : suspender Semana 6: > 100 ×10 ³ mm ³ : em duas semanas consecutivas: reduzir ou suspender o tratamento. Tratamento concomitante prévio Placebo	Contagem mediana de plaquetas Sangramento clinicamente significativo Reduziram ou descontinuaram os tratamentos Tratamento de resgate	6 meses
Bussel²⁰,	22 Centros nos EUA, UK, Canadá,	Total: 67 pacientes Eltrombopague (n = 45; M:18 F:27; mediana idade	Fase duplo cega: 12-17 anos: 37.5 mg/dia (dose inicial) 6-11 anos: 27kg ou mais: 50mg/dia (25 mg Asiáticos) ·	Resposta Plaquetária por mais de 6 semanas Necessidade de terapia de resgate Sangramento clinicamente	

2015	Espanha, França e Holanda.	9 anos (IIQ: 8-10) Placebo (n = 22; M:9 F:13; mediana idade 10 anos (IIQ: 8-12))	Menos de 27kg: 25 mg/dia (12,5 mg Asiáticos) 1-5 anos: 1-5 mg/kg/dia (0-8 mg/kg/dia Asiáticos) Placebo GlaxoSmithKline	significativo (graus 2 a 4 da OMS) Eventos hemorrágicos de grau 3 ou mais Eventos adversos de grau 3 ou 4	24 semanas
Busse²¹, 2009	23 centros: Alemanha, Grécia, China, Coréia, Nova Zelândia, Paquistão, Polónia, Romênia, Rússia, Eslovênia, Tailândia, Inglaterra e Taiwan	Total: 114 pacientes Eltrombopague (n = 76;M:33 F:43; Mediana idade 47 anos (IIQ:19-84)) Placebo(n = 38;M:27 F:11; Mediana idade 51anos (IIQ:21-79))	Eltrombopague (GlaxoSmithKline, Ware, UK) :50 mg/dia PQT < $50 \times 10^3 \text{mm}^3$ após 3 semanas: aumentar a dose para 75mg ³ PQT > $200 \times 10^3 \text{mm}^3$: suspender Placebo (GlaxoSmithKline) por 6 semanas	Contagens de plaquetas: $\geq 50 \times 10^3 \text{mm}^3$ e pelo menos duas vezes o valor da linha de base: - Eltrombopague: 42 (58%) - Placebo: 5 (14%) Sintomas de sangramento: - Eltrombopague: 20 (39%) - Placebo: 18 (60%) Eventos adversos de grau 3 ou 4: - Eltrombopague: 2 (3%) - Placebo: 1 (3%)	6 semanas
				Contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^3 \text{mm}^3$: -Eltrombopague 75 mg: 21(81%)	

<p>Bussel²², 2007</p>	<p>44 centros: Alemanha, Grécia, China, Coréia, Nova Zelândia, Paquistão, Polônia, Romênia, Rússia, Eslovênia, Tailândia, Inglaterra) between February and November 2005. least 18 years of age</p>	<p>Total: 117 pacientes</p> <p>Eltrombopague 30mg (n = 30;M:14 F:16; Mediana idade 51 anos (IIQ:23-79))</p> <p>Eltrombopague 50mg (n = 30;M:9 F:21; Mediana idade 45 anos (IIQ:23-81))</p> <p>Eltrombopague 75mg (n = 28;M:8 F:20; Mediana idade 55 anos (IIQ:18-85))</p> <p>Placebo (n = 29;M:13 F:16; Mediana idade 42 anos (IIQ:18-85))</p>	<p>Receberam: Placebo ou Eltrombopague 30, 50, ou 75 mg Suspendido tratamento se PQT >200 × 109</p>	<p>- Eltrombopague 50 mg: 19 (70%) - Eltrombopague 30 mg: 8 (28%) - Placebo: 3 (11%)</p> <p>Incidência de eventos hemorrágicos:</p> <p>- Eltrombopague 75 mg: 8(4%) - Eltrombopague 50 mg: 2(7%) - Eltrombopague 30 mg: 5(17%) - Placebo: 4(14%)</p> <p>Efeitos adversos (grau 3 e 4)</p> <p>- Eltrombopague 75 mg: 3(11%) - Eltrombopague 50 mg: 4(13%) -Eltrombopague 30 mg: 2 (7%) - Placebo: 4 (14%)</p>	<p>6 semanas</p>
			<p>Eltrombopague: 1-5 anos: 1,2 mg/kg/dia (0,8 mg/kg/dia para pacientes do leste asiático).</p>		

<p>Grainger²³, 2015</p>	<p>38 Centros em 12 países (Argentina, República Tcheca, Alemanha, China, Israel, Itália, Rússia, Espanha, Taiwan, Tailândia, Reino Unido e EUA)</p>	<p>Total: 92 pacientes</p> <p>Eltrombopague (n = 63;M:33 F:30; Mediana idade 9.4 anos (IIQ:8.2-10.5))</p> <p>Placebo(n = 29;M:15 F:14; Mediana idade 9.8 anos (IIQ:8.3-11.3))</p>	<p>6 -11 anos: -27 kg ou mais iniciaram o tratamento com 50 mg/dia (25 mg/dia para pacientes do leste asiático) - Menos de 27 kg iniciaram o tratamento com 37,5 mg/dia (25 mg/dia para pacientes do leste asiático)</p> <p>12-17 anos: 27 kg ou mais: 50 mg/dia (25 mg/dia para pacientes do leste asiático). menos de 27 kg: 37,5 mg/dia (25 mg/dia para pacientes do leste asiático). Placebo</p>	<p>Contagem de Plaquetas > 50× 10³mm³: - Eltrombopague: 25 [40%] - Placebo: 1 [3%]</p> <p>Sangramento de grau 2 a 4: -Eltrombopague 3(5%) -Placebo 2 (7%)</p> <p>Eventos Adversos graves: - Eltrombopague: 5 (8%) - Placebo: 4 (14%)</p>	<p>24–28 semanas de seguimento</p>
<p>Liu²⁴, 2020</p>	<p>China</p>	<p>Total: 150 pacientes</p> <p>Eltrombopague (n = 100;M:27, F:73; Mediana idade 45 anos (SD:15.9))</p>	<p>Eltrombopague: 25mg/dia (dose modificada ou suspensa de acordo com o valor das plaquetas) - Se plaquetas < 50x10⁹: aumentar a dose 25 mg,</p>	<p>Contagem de Plaquetas > 50× 10³mm³: - Eltrombopague: 38 (38%) - Placebo: 10 (20%)</p> <p>Sangramento de grau 2 a 4: -Eltrombopague: 13(13%) -Placebo 3 (6%)</p>	<p>24 semanas</p>

		Placebo (n = 50;M:11, F:38; Mediana idade 40.9 anos (SD:12.65)	chegando à dose máxima de 75 mg -Placebo	Eventos Adversos graves: - Eltrombopague: 11 (11%) - Placebo: 6 (12%)	
Yang²⁵, 2016	China	Total: 155 pacientes Eltrombopague (n = 104;M:27 F:77; Mediana idade 48 anos (IIQ:18-84)) Placebo(n = 51;M:11 F:40; Mediana idade 42 anos (IIQ:22-66))	Eltrombopague: 25 mg por 8 semana (máximo de 75 mg por dia) Placebo Estágio II: os pacientes que receberam Eltrombopague no Estágio I continuaram com a dose administrada no final do Estágio I, pacientes que receberam placebo no Estágio I iniciaram o tratamento ativo com uma dose inicial de 25 mg de Eltrombopague por dia.	Contagem de Plaquetas > 50× 10³mm³: - Eltrombopague: 60(57.7%) - Placebo: 3 (6%) Sangramento de grau 2-4 da OMS: -Eltrombopague: 14(13.5%) -Placebo 6 (11.5%) Eventos Adversos graves: - Eltrombopague: 5 (4.8%) - Placebo: 5 (9.8%)	8 semanas
Tomiyama²⁶, 2012	Japão	Total: 23 pacientes Eltrombopague (n = 15;M:7 F:8; Mediana idade 58 anos (IIQ:26-72))	Fase 1: fase duplo-cega, randomizada, placebo controlada de 6 semanas e fase 2 - Open label de 6 semanas. Eltrombopague 12.5 mg/dia	Contagem de Plaquetas > 50× 10³mm³: - Eltrombopague: 9 (60%) - Placebo: 0 (0%) Qualquer Eventos Adversos: - Eltrombopague: 11 (6%)	26 semanas

		Placebo(n = 8;M:1 F:7; Mediana idade 60.5 anos (IIQ:38-72))	(dose máxima de 50 mg/dia) Placebo 25 mg/d	- Placebo: 2 (1%)	
Huang²⁷, 2018	China	Total: 35 pacientes maiores de 18 anos. Eltrombopague (n = 17;M:2 F:15; Mediana idade 50 anos (IIQ: (24 62)) Placebo (n = 18; M:4 F:14; Mediana idade 39.5anos (IIQ:22-66)) 25 mg / d (porção diária)	Se plaquetas < 50x10 ⁹ : aumentar a dose 25 mg (com máxima de 75 mg) PLT (150 ~ 250) x 10 ⁹ /L: reduzir a dose inferior mais próxima (exemplo: 50 mg / d para 25 mg / d), ou reduzir a frequência de dosagem (exemplo: 25 mg / d para 25 mg 1x/cada 2 dias) PLT > 250 x 10 ⁹ / L devem parar de tomar o medicamento e voltar a tomar o medicamento após PLT <100 x 10 ⁹ /L	Contagem de Plaquetas > 50× 10³mm³: - Eltrombopague: 11(64 %) - Placebo: 2 (11,1%) Uso de Medicação de resgate: - Eltrombopague: 0 (0%) - Placebo: 8 (44,4%) Eventos adversos Sangramento: - Eltrombopague: 0 (0%) - Placebo: 4 (22,2%)	6 semanas