



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**FRANCYKLÉA LOURENÇO SILVA**

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PÚRPURA TROMBOCITOPENIA IMUNE:  
UMA REVISÃO LITERÁRIA**

**JOÃO PESSOA - PB**

**2014**

**FRANCYKLÉA LOURENÇO SILVA**

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PÚRPURA TROMBOCITOPENIA IMUNE:  
UMA REVISÃO LITERÁRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia, da Universidade Federal da Paraíba como requisito final para obtenção do título de Farmacêutico.

**Orientador:** Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras

**JOÃO PESSOA - PB**

**2014**

S586d Silva, Francykléa Lourenço.

Diagnóstico e tratamento de púrpura trombocitopenia imune: uma revisão literária / Francykléa Lourenço Silva - - João Pessoa: [s.n.], 2014.  
41f. : il. -

Orientador: Robson Cavalcante Veras.  
Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Púrpura trombocitopenia. 2. Tratamento. 3. Diagnóstico.

**FRANCYKLÉA LOURENÇO SILVA**

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PÚRPURA TROMBOCITOPENIA IMUNE:  
UMA REVISÃO LITERÁRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia, da Universidade Federal da Paraíba como requisito final para obtenção do título de Farmacêutico.

Aprovado em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras

---

Profº. José Carlos Lacet Vieras de Araújo

---

Ricardo Cartaxo Ramalho

A minha mãe, Francisca Lourenço e minha tia Maria de Fátima do Egito, por todo o apoio e dedicação que empregaram para que eu chegasse aqui.

**Dedico.**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me dar a força e proporcionando toda a coragem e paciência para alcançar minhas metas.

A minha mãe, por acreditar em mim, pela presença constante e amor, pelas palavras de conforto, pelo apoio em todos os momentos desta longa caminhada e por me mostrar o quanto devemos encarar os desafios que a vida nos proporciona com fé, coragem, persistência.

A minhas irmãs, pela paciência, apoio e companheirismo que me ajudaram tanto a chegar até aqui.

Aos meus familiares, pelo apoio e compreensão e por renovar minhas forças para continuar a luta. Muito obrigada.

Aos meus amigos, em especial para Monise Gomes Nunes, Ítala Maiara Viera Fernandes e Herta Ellen Moreira Brito. Obrigada por estar presente quando eu precisei, pelas experiências inesquecíveis, pelas palavras de incentivo e toda ajuda que me deram ao longo dessa etapa de minha vida.

Ao meu orientador, pela paciência, compreensão e conhecimentos transmitidos.

A todos os professores do curso, por me guiar pela vida acadêmica, por suas lições de vida e seus exemplos de dedicação e ética e competência.

Aos meus colegas de curso, que de alguma forma me incentivaram e que ajudaram, que compartilharam comigo ensinamentos acadêmicos e também aprendizagem para a vida.

SILVA, F.L. **Diagnóstico e tratamento de púrpura trombocitopenia imune: uma revisão literária**. 2014, Monografia. Graduação em Farmácia – Curso de Farmácia, João Pessoa.

## **RESUMO**

A púrpura trombocitopenia imune é uma patologia caracterizada pela diminuição do número de plaquetas centrais e periféricas. É considerada benigna e autolimitante, na maioria dos casos, e pode ser classificada de acordo com a idade, diagnóstico, grau de severidade e duração da enfermidade. O aspecto clínico é distinguido pelos sangramentos na presença de plaquetopenia, sendo as mais comuns petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia e menorragia. O diagnóstico da doença permanece sendo feito por exclusão. Nesse estudo, foi feita uma revisão literária com a finalidade de avaliar os últimos achados da literatura e analisar resultados de pesquisas sobre a doença feitos no Brasil. Durante a realização deste trabalho observou-se que ainda existe questões controversas tanto sobre o diagnóstico quanto o tratamento da patologia e existe a necessidade de estudos para definir a situação real da doença em nosso país, a criação de um banco de dados para o desenvolvimento de diretrizes que se enquadrem no perfil nacional da patologia e assim ter um diagnóstico, tratamento e acompanhamento eficiente e adequado para os indivíduos com esta doença.

**PALAVRAS- CHAVE:** Púrpura trombocitopenia. Tratamento. Diagnóstico.

## **ABSTRACT**

The immune thrombocytopenia purpura is a condition characterized by the decreased number of central and peripheral platelets. Is considered benign and self-limiting in most cases and can be classified according to the age, diagnosis, severity and duration of the illness. The clinical appearance is distinguished by bleeding in the presence of thrombocytopenia, the most common being petechiae, ecchymosis, epistaxis, gingival bleeding and menorrhagia. The diagnosis continues to be made by ruling out. In this study, a literature review was done in order to analyze the latest findings of the literature review and research findings on the disease made in Brazil. During this work achievement it was observed that there is still contentious issues on both the diagnosis and the treatment of the condition and there is a need for studies to define the actual situation of the disease in our country, the creation of a database for the development of guidelines that fit the national profile of the disease and thus have a diagnosis, treatment and effective monitoring and appropriate for individuals with this disease.

**KEY WORDS:** Thrombocytopenia purpura. Treatment. Diagnosis.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PTI – Púrpura Trombocitopenia Imune

LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico

ICV - Imunodeficiência Comum Variável

IgG – Imunoglobulina G

IWG - *International Working Group* (Grupo Internacional de Trabalhadores)

HIC – Hemorragia Intracraniana

HSD - Hematoma subdural

EDTA - Ácido Etilenodiaminotetracético

IgIV – Imunoglobulina Intravenosa

HIV – *Human Immunodeficiency Virus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

ABHH - Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Início do processo de patogenia da PTI.....	19
Figura 2 - Patogênese da disseminação do epítipo em PTI.....	21

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Receptores Fc para IgG humana em macrófagos.....	19
Quadro 2 - Causas para PTI secundária.....	23
Quadro 3 - Manifestações hemorrágicas em crianças e adultos.....	25
Quadro 4 - Características da PTI quanto á forma de apresentação. ....	29
Quadro 5 - Características clínicas e terapêuticas da PTI aguda e crônica. ....	30
Quadro 6 - Características da PTI quanto ao desfecho clínico .....	31
Quadro 7 - Escolha do procedimento de diagnóstico e a frequência de teste entre crianças e adultos. ....	36

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	16
2.1 - OBJETIVOS GERAIS .....	16
2.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	17
<b>4. REVISÃO</b> .....	18
4.1 - PATOGENIA.....	18
4.2- QUADRO CLÍNICO.....	23
4.3 - PÚRPURA TROMBOCITOPENIA IMUNE NO BRASIL .....	27
4.4 - DIAGNÓSTICO.....	34
4.5 - TRATAMENTO .....	38
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	44
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	45

## 1. INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitopenia imune (PTI) é um distúrbio autoimune caracterizado pela baixa contagem de plaquetas circulantes, oriunda da destruição de plaquetas sensibilizadas por anticorpos no sistema reticuloendotelial (BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS, 2010). É uma doença que não aparenta estar relacionado à raça, estilo de vida, clima ou fatores ambientais (AL-MULLA, et al., 2009).

A PTI pode ser classificada de acordo a presença ou ausência de um distúrbio subjacente (primária ou secundária), de acordo com a idade do paciente (infantil ou adulto) ou duração da doença (aguda ou crônica) (BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS, 2010).

Assim sendo, a PTI primária é definida quando se apresenta na ausência de uma etiologia identificada ou doença de base. A PTI secundária acontece simultaneamente com um distúrbio subjacente responsável por distúrbios de função imune levando a trombocitopenia (KÜHNE, et al., 2011).

A PTI infantil é caracterizada como uma doença benigna e autolimitada que afeta meninas e os meninos da mesma forma e tem uma estimativa de incidência de aproximadamente 1,9 a 6,4 casos para cada 100.000 por ano. Complicações hemorrágicas graves são raras, e apenas 20% das crianças têm a forma crônica da doença. A PTI em adultos difere da doença infantil de varias maneiras, incluindo predominância do sexo feminino (3:1, feminino: masculino), remissões espontâneas significativas em uma faixa de 5 a 11% e necessidade de esplenectomia. Quanto da PTI em adolescentes, esta ainda possui as características clínicas e resultados mal definidos. Tal falta de dados deixa o tratamento médico para a PTI de um adolescente baseado apenas em sua experiência pessoal e suposições educadas para orientação (LOWE; BUCHANAN, 2002; MARQUES, et al., 2005; KÜHNE et al., 2011; FOGARTY; SEGAL, 2007).

Para Neunert et al. (2011) a forma crônica da doença é definida por uma persistência da trombocitopenia, geralmente definida como uma contagem de plaquetas inferior a  $1 \times 10^{17}/\text{mm}^3$  (utilizado na literatura internacional como  $100 \times 10^9/\text{L}$ ) durante mais de seis meses. É caracterizada por um sistema imune desregulado envolvendo o Linfócito T auxiliar e interações celulares. (KÜHNE, 2003).

As causas da PTI secundárias incluem: desordens dos colágenos vasculares, tais como o lúpus eritematoso sistêmico (LES); deficiências imunitárias, como a imunodeficiência comum variável (ICV), e algumas infecções crônicas (por exemplo: Vírus da Imunodeficiência Humana, HIV e Hepatite Viral C, HVC) (BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS, 2010).

Diferenças clínicas, tais como a taxa de recuperação ser mais elevada para PTI infantil aguda comparada com a de PTI crônica, mas também parâmetros laboratoriais, indicam que PTI aguda e crônica são diferentes entidades da doença. PTI aguda é frequentemente associada a doenças infecciosas virais do trato respiratório superior ou no trato gastrointestinal que precede a trombocitopenia por alguns dias ou semanas, e resolve-se no prazo de seis meses. Já a PTI crônica é determinada pelo tempo de persistência da doença, com duração de vários meses. (RODEGHIERO, et al., 2009).

Kühne (2003) afirma que crianças que desenvolvem PTI aguda após doenças virais específicas tais como varicela ou HIV, ou como evento adverso pós vacinal, especialmente após a administração de vacinas virais como a Tríplice Viral (Sarampo, Rubéola e Caxumba), representam uma minoria de casos. Ele caracteriza a PTI aguda como sendo um início abrupto de diátese hemorrágica em uma criança saudável.

As manifestações hemorrágicas dependem do grau de trombocitopenia e da função das plaquetas, que podem ser afetadas por fatores ambientais e étnicos. Surgimento de hematomas, petéquias, mas também sangramentos das mucosas podem ocorrer. Por outro lado, hemorragias mais complexas tais como intracraniana, outra hemorragia interna ou de mucosa, resultando em evidente anemia parecem ser raras (KÜHNE, 2003).

De acordo com Delgado et al. (2009) o diagnóstico da PTI recai na exclusão de outras causas de trombocitopenia. O Guia Prático para PTI, desenvolvido pela Sociedade Americana de Hematologia (2001), informa que uma contagem plaquetária menor que  $1 \times 10^{17}/\text{mm}^3$ , associada a manifestações clínicas exclusivamente hemorrágicas, sem outras alterações do hemograma e do coagulograma, são os achados laboratoriais essenciais para o diagnóstico.

Os autores concordam com o que afirma Blanchette e Bolton- Maggs (2010) quando estes consideram a terapia ideal para PTI aguda bastante controversa principalmente devido ao conhecimento que ela é, para a maioria das crianças

afetadas, uma doença autolimitada benigna, geralmente com sintomas clínicos leves. No tratamento médico para crianças que têm PTI crônica por mais de 12 meses é preferível a esplenectomia. Opções de tratamento para uma trombocitopenia grave não letal incluem corticosteroides orais, globulina imune intravenosa, e imunoglobulina anti-D.

A decisão de escolher um dos agentes terapêuticos ou combinações geralmente é baseada em preferências e experiência do médico. Faz-se necessário, porém, que antes os médicos saibam mais sobre cada um desses tratamentos, e talvez combinações de agentes e sobre novas abordagens, que devem antes de tudo ser avaliados para avaliar a eficácia e segurança em estudos prospectivos ou ensaios clínicos. Os ensaios devem incluir a medição de resultados clínicos relevantes (por exemplo, manifestações hemorrágicas e qualidade de vida), com exceção do número de plaquetas isolado (BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS, 2010).

O propósito deste trabalho é fazer um levantamento do desenvolvimento desta patologia, a evolução dos métodos de diagnóstico, as formas tratamentos utilizados atualmente para os pacientes com PTI. Também é feito um estudo de pesquisas realizadas no Brasil e avanços obtidos nesta área.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 - OBJETIVOS GERAIS**

Utilizar informações baseadas na literatura nacional e internacional sobre a Púrpura Trombocitopênica Imune e a partir desses dados, elaborar uma revisão literária.

### **2.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Desenvolver um trabalho científico utilizando os conhecimentos adquiridos durante o Curso de Farmácia e com isso permitindo um maior aprofundamento nos assuntos relacionados à Púrpura Trombocitopenia Imune através de consultas e estudos de bibliografias específicas, para que assim posso formar uma interpretação, poder gerar conclusão e críticas a cerca do conteúdo abordado.

### 3. METODOLOGIA

Por tratar-se de uma revisão bibliográfica de caráter científico, todo o material utilizado foi obtido a partir de pesquisa feita em revistas nos bancos de dados como Medline/PubMed, Scielo, Scirus, Wiley Online Library e Science Direct, Google Acadêmico, além de livros, sites, artigos científicos, teses que englobem as áreas de Hematologia, Imunologia e Pediatria. O levantamento desse material foi feito entre os meses de setembro à dezembro de 2013.

O critério utilizado para a escolha dos dados empregados na elaboração deste trabalho foi à presença de informações relevantes sobre o assunto pesquisado, principalmente contribuições provenientes de estudos recentes, para gerar uma síntese do conteúdo examinado contendo um aprofundamento de conceitos, identificação de necessidades e motivar de estudos futuros.

As buscas foram feitas utilizando as palavras-chaves: púrpura trombocitopênica imune, plaquetopenia, tratamento para púrpura trombocitopênica imune. E suas respectivas traduções em inglês: immune thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia, treatment for immune thrombocytopenic purpura.

## 4. REVISÃO

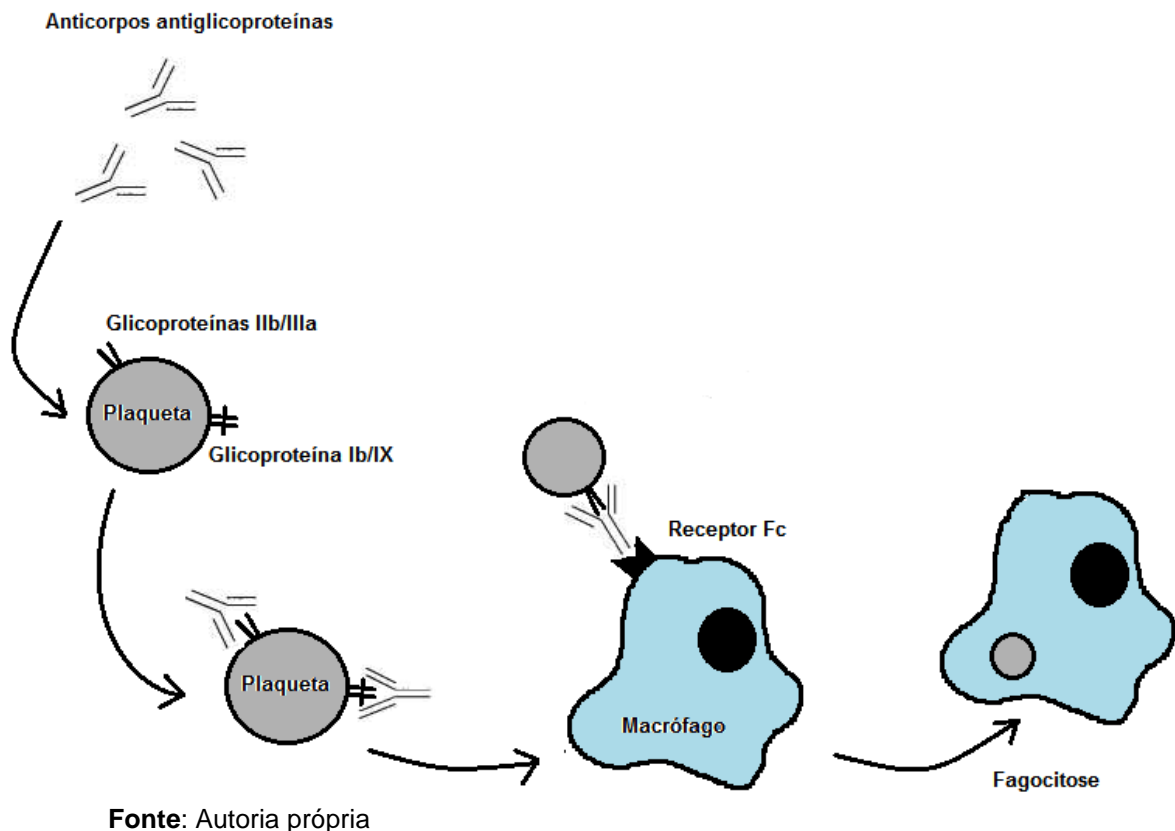
### 4.1 - PATOGENIA

A Sociedade Americana de Hematologia em seu Guia de prática para Trombocitopenia Imune (2011) define a trombocitopenia imune ou Púrpura trombocitopênica imunológica ou também púrpura trombocitopênica idiopática como sendo uma doença autoimune caracterizada pela destruição imunológica das plaquetas sem a presença de outras alterações patológicas que ocorrem mais comumente, devido a uma resposta iniciada por um estímulo desconhecido.

No entanto, apesar de não ter uma etiologia conhecida, algumas alterações na homeostase no indivíduo, seja ele adulto ou criança pode levar a desenvolvimento da PTI. Alguns exemplos disto são fatores intrínsecos, tais como mutações no gene que altera o fenótipo do pacientes com PTI, ou mutações que afetam o sistema imunológico resultando em perturbações da resposta imune, mas também fatores extrínsecos, tais como distúrbios infecciosos ou fármacos, poderão afetar o fenótipo de pacientes com PTI (KÜHNE, 2013).

Essa patologia é caracterizada pela baixa sobrevivência de plaquetas devido à opsonização central e periférica destas plaquetas por autoanticorpos direcionados contra diferentes glicoproteínas de superfície, levando à sua prematura destruição pelo sistema retículo endotelial. A megacariopoiese pode tentar compensar essa perda aumentando a produção de plaquetas. Entretanto, essa produção pode se mostrar insuficiente ou até mesmo acarretar num aumento do grau de trombocitopenia (DAOU, et al., 2008; KÜHNE, 2013).

Segundo Blanchette e Bolton-Maggs (2010) o possível processo que vai causar a degradação das plaquetas inicia-se por um estímulo desencadeado por uma infecção ou toxina, que leva a liberação de anticorpos para atacar as plaquetas. Logo em seguida, acontece a ligação das plaquetas revestidas com anticorpos as células apresentadoras de antígeno, macrófagos ou células dendríticas, isso se dá através de receptores de baixa afinidade, os Fcγ.

**Figura 1-** Início do processo de patogênia da PTI

Os macrófagos humanos expressam vários receptores de Fc que se ligam a IgG especificamente (Tabela 1). O envolvimento de receptores FcγRIIA na superfície de macrófagos humanos por anti glicoproteínas IIb/IIIa, Ia/IIa, ou Ib/IX de plaquetas revestidas, provoca a sinalização intracelular através da tirosina cinase, Syk, que ativada e sinaliza a fagocitose e degradação das plaquetas (BEARDSLEY, 2006).

**Quadro 1 -** Receptores Fc para IgG humana em macrófagos.

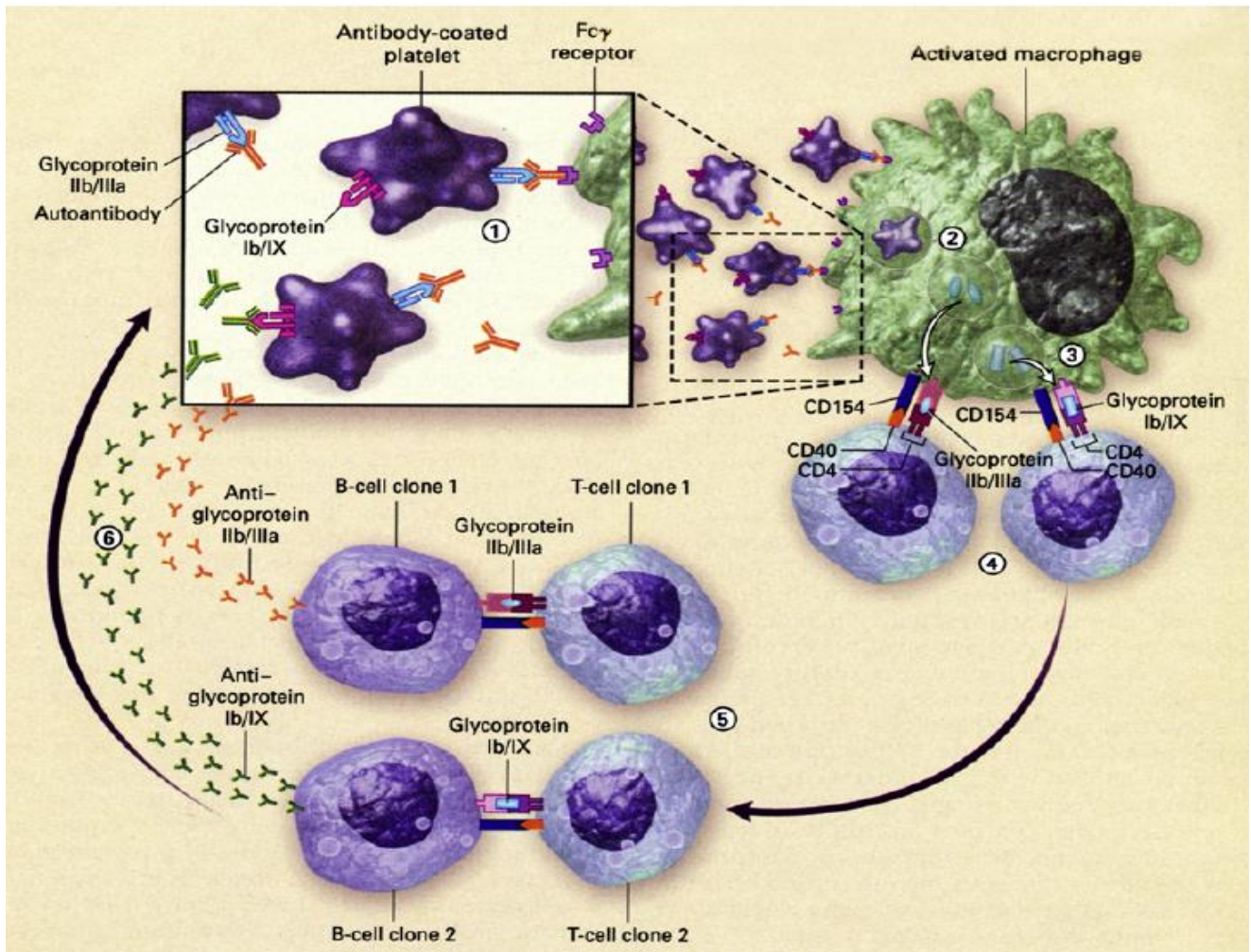
Receptores Fc Humanos	Afinidade	Subclasses específicas
FcγRI	Alta	IgG <sub>1,3,4</sub>
FcγRIIA	Baixa	IgG <sub>1,2,3</sub>
FcγRIIB	Baixa	IgG <sub>1,2,3</sub>
FcγIII	Baixa	IgG <sub>1,3</sub>

Fonte: Beardsley, D.S. - ITP in the 21st Century - American Society of Hematology (2006)

As células apresentadoras de antígenos amplificam a resposta imune inicial expressando novos peptídeos na sua superfície e iniciando a proliferação de clones de células T CD4-positivas. Os receptores de imunoglobulina das células B que reconhecem os antígenos plaquetário são também induzidos a proliferar e a sintetizar anticorpos antiglicoproteína (DELGADO et al., 2009).

A liberação do epítipo da PTI (figura 2) acontece quando a glicoproteína IIb/IIIa é reconhecida por autoanticorpos, enquanto os anticorpos que reconhecem o complexo de glicoproteína Ib/IX ainda não tenham sido gerados nesta fase (1) . As plaquetas revestidas com anticorpo ligam-se às células apresentadoras de antígeno (macrófagos ou células dendríticas) através de receptores e FC $\gamma$ , em seguida, essas células são internalizadas e degradadas (2). Células apresentadoras de antígenos, não só degradam glicoproteína IIb/IIIa, ampliando assim a resposta imune inicial, mas também podem gerar epítipos crípticos de outras glicoproteínas plaquetárias (3). As células apresentadoras de antígenos ativadas (4) expressam esses novos peptídeos na superfície da célula, juntamente com a ajuda de coestimulação (representada em parte pela interação entre CD154 e CD40) e as citocinas relevantes que facilitem a proliferação de iniciar o CD4 – positivo. Os clones de células T (clone de células T1) e clones com especificidades adicionais (clone de células T2) (5). Receptores de imunoglobulinas de células B que reconhecem antígenos de plaquetas adicionais (clone de células B2), assim, também são induzidos a proliferar e sintetizar anticorpos antiglicoproteínas Ib/IX, além de amplificar a produção de anticorpos de antiglicoproteína IIb/IIIa, pelo clone de células B1(6) (BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS, 2010).

**Figura 2 -** Patogênese da disseminação do epítipo em PTI



**Fonte:** Blanchette, V; Bolton-Maggs, P. - Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management; Hematology Oncology Clinics of North America 24, p. 249–273, 2010.

Quanto aos fatores genéticos, a PTI foi diagnosticada em gêmeos monozigóticos e de várias famílias, e uma propensão para a produção de autoanticorpos em membros de família tem sido observada. Um aumento da prevalência de alelos HLA-DRw2 e DRB1-0410 foi observado em certas populações étnicas. Alelos HLA-DR4 e DRB1-0410 têm sido associados com uma desfavorável e favorável resposta aos corticosteroides, respectivamente, e HLA-DRB1-1501 tem sido associada com uma desfavorável resposta à esplenectomia. No entanto, estudos realizados não conseguiram demonstrar uma consistente associação entre púrpura trombocitopenia imunológica e principal complexo específico de

histocompatibilidade classe I ou II polimorfismos (CINES; BLANCHETTE, 2002; KÜHNE, et al., 2011).

Assim sendo, pelo Guia Prático para PTI (2011) uma contagem de plaquetas inferior a  $1 \times 10^{17}/\text{mm}^3$ , na ausência de outras causas ou distúrbios que podem ser associados com trombocitopenia, pode ser considerado uma PTI primária. Esse limite é preferido ao anteriormente utilizado, que determinava como sendo qualquer valor inferior a  $15 \times 10^{17}/\text{mm}^3$  que muitas vezes podia incluir uma baixa contagem de plaqueta que não necessitava de um acompanhamento específico. No Guia é ressaltado o fato de que essas definições não foram formalmente validadas, e que eles podem não se aplicar a pacientes com secundárias formas de PTI.

## 4.2- QUADRO CLÍNICO

O principal problema clínico da PTI é um aumento do risco de sangramento, embora sintomas de sangrando podem ou não estar presentes (KÜHNE, et al., 2011; RODEGHIERO, et al., 2009).

A PTI pode ser classificada de várias formas. PTI primária é definida como uma trombocitopenia isolada, na ausência de uma etiologia identificada ou doença (KÜHNE, et al., 2011). Já a forma secundária da doença é caracterizada pela presença de um concorrente distúrbio subjacente responsável por alterações da função imune levando a trombocitopenia ou induzido por drogas. (RODEGHIERO, et al., 2009). A lista de tais desordens é extensa e pode incluir doenças autoimunes como, por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico ou Síndrome antifosfolípide; doenças linfoproliferativas, e infecções crônicas como *Helicobacter pylori*, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ou HVC. Sendo que no caso de um diagnóstico de “PTI secundário (*Helicobacter pylori* associada)” exigiria a demonstração de resolução completa PTI após a comprovação da erradicação da bactéria (KÜHNE, et al., 2011).

### Quadro 2 - Causas para PTI secundária.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome Antifosfolipídica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia autoimune</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunodeficiência comum variável</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efeito colateral da administração da droga</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• A infecção com citomegalovirus, o <i>Helicobacter pylori</i>, a hepatite C, humano vírus da imunodeficiência, <i>varicela zoster</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desordens linfoproliferativas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efeito colateral do transplante de medula óssea</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efeito colateral de vacinação</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lúpus eritematoso sistêmico</li> </ul>

**Fonte:** NEUNERT, Cindy et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood, v. 117, n. 16, p. 4190-4207, 2011.

A distinção entre trombocitopenia imune primária e secundária é clinicamente relevante por causa de suas diferenças no histórico da natureza da patologia e tratamentos distintos. Para trombocitopenia secundária para uma condição médica contínua, o tratamento é muitas vezes orientado para o distúrbio subjacente. Por outro lado, a PTI induzida por drogas muitas vezes regride rapidamente após a retirada da droga que originou o quadro, e a maioria dos casos graves podem necessitar de transfusão de plaquetas só como o tratamento inicial, em vez da aplicação de imunomodulação muitas vezes utilizado no PTI primário. O *International Working Group* (IWG) concordou que as definições propostas, metas terapêuticas e avaliação dos resultados devem ser aplicadas apenas a PTI primário (RODEGHIERO, et al., 2009).

Além desta forma de classificação, também é possível classificar a enfermidade pelo tempo de duração ou de diagnóstico e grau de severidade principalmente para casos onde há risco de hemorragias. Assim sendo, temos PTI recém-diagnosticado são todas aquelas no prazo de três meses a partir do diagnóstico; PTI Persistente que tem tempo entre 3 a 12 meses de diagnóstico. Incluindo doentes não atingiram remissão espontânea ou não mantêm resposta completa quando fora da terapia; PTI crônica possui duração de mais de 12 meses; PTI grave que tem a presença de sintomas de sangramento em apresentação suficiente para impor o tratamento, ou ocorrência de novos sintomas hemorrágicos que requerem intervenção terapêutica adicional com um diferente agente de aumento de plaquetas ou uma dose aumentada de tratamento em processo de uso (RODEGHIERO, et al., 2009).

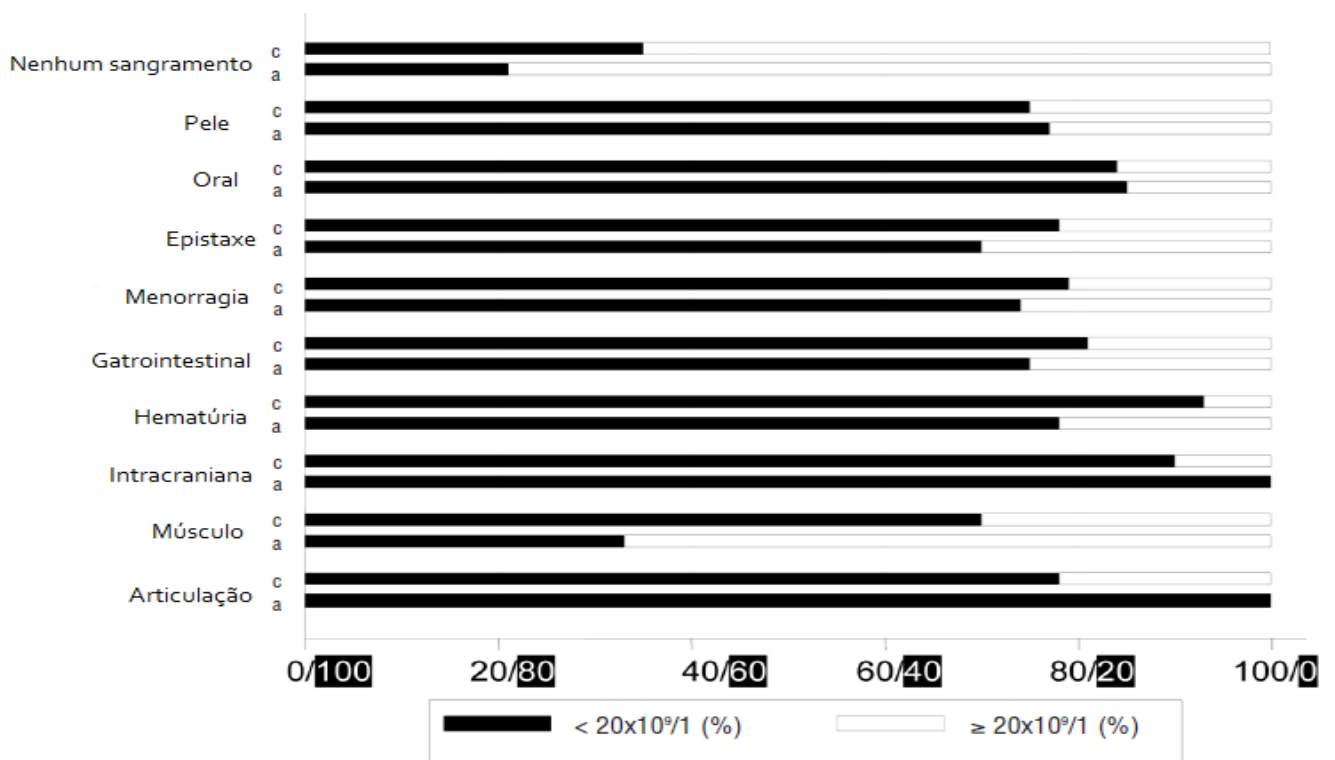
As hemorragias características da doença podem ocorrer como petéquias e hematomas subcutâneos, hemorragia denominadas secas, se as membranas mucosas não estão envolvidas, ou hemorragia molhada que inclui hemorragias nasais, sangramento de gengivas, hematúria, menorragia, ou sangramento gastrointestinal. A hemorragia pode ser classificada, no entanto, sistemas práticos e validados de fácil acesso ainda não estão disponíveis (KÜHNE; IMBACH, 2013).

As razões para as dificuldades no desenvolvimento de padrão de avaliação do grau dos sangramentos pode incluir o fato das ocorrências de hemorragias serem dinâmicas em paciente com PTI, os vários fatores exógenos e endógenos afetam o fenótipo de sangramento, a incerteza do diagnóstico de PTI e as dificuldades resultantes de validação de tais pontuações sangramento. Segundo estudo

produzido por Kühne e colaboradores (2011) às manifestações hemorrágicas foram observadas em crianças em sua maior frequência com 91% dos 1.629 pacientes e em adultos foi documentado em 69% de 236 pacientes. Já para hemorragia intracraniana os valores se mostraram insignificantes, ocorrendo em 10 de 1.784 crianças (0,6%) e em seis de 340 adultos (1,8%). A idade média das crianças com intracraniana hemorragia foi de cinco anos e que a dos adultos foi de 60 anos (KÜHNE; IMBACH, 2013).

Esses dados podem ser visualizados no quadro 3, onde temos as barras pretas indicam pacientes com uma apresentação contagem de plaquetas  $< 2 \times 10^{16} / \text{mm}^3$  (a partir da esquerda, 0%, para a direita, de 100%) e barras brancas (da direita, 0%, para a esquerda, 100%) pacientes com uma apresentação de contagem de plaquetas  $\geq 2 \times 10^{16} / \text{mm}^3$  (quantificada no estudo analisado como valores de  $20 \times 10^9 / \text{L}$ ). Para representação dos dados em crianças utilizou-se o C e para marcar os dados obtidos em adultos usou-se o A (KÜHNE,2011).

**Quadro 3** - Manifestações hemorrágicas em crianças e adultos.



**Fonte:** Kühne, T. et al - Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group - *Haematologica* 2011; 96(12):1831-1837.

A hemorragia intracraniana é uma complicação temida e potencialmente fatal da PTI e geralmente ocorre espontaneamente. É mais comumente visto em crianças, nas quais geralmente se manifesta como hemorragia intracerebral (HIC). A hematoma subdural (HSD) e hemorragia subaracnóide geralmente ocorrem como extensões do HIC. Uma hemorragia isolada é rara e seu controle pode ser muitas vezes um desafio, hematomas podem ser significativamente grandes, mas a sua eliminação pode precipitar hemorragia e potencialmente piorar hemorragia intracraniana (PANICKER, 2009).

Em estudo realizado por Panicker (2009) a idade média dos pacientes com PTI que tiveram desenvolvimento de HSD foi, em geral mais velho (38 anos na presente série, 48 anos na literatura) em comparação com os pacientes que desenvolvem HIC, onde a idade é geralmente entre a segunda ou terceira década, ou mesmo menos isso. A maioria dos pacientes que apresentam com HSD eram do sexo feminino. A ocorrência de HSD foi mais comum em casos de PTI crônica. Isto está em contraste com o HIC, o que ocorre mais frequentemente em PTI aguda. A média da contagem de plaquetas nesse estudo analisado foi de  $2,5 \times 10^{16} / \text{mm}^3$  e em pacientes revisados na literatura chegou a  $1,5 \times 10^{16} / \text{mm}^3$ , mostrando valores geralmente mais elevados em comparação com os valores reportados em pacientes com desenvolvimento de HIC, onde as contagens podem cair abaixo de  $1 \times 10^{16} / \text{mm}^3$ . Seis pacientes tinham recebido tratamento para PTI no tempo de desenvolvimento de HSD. Apenas dois tiveram demonstraram uma resposta clínica significativa. Dois apresentavam um tratamento irregular e dois não estavam respondendo a terapia. Um paciente não passou por qualquer forma de tratamento, com o diagnóstico de PTI a ser estabelecida somente após o desenvolvimento de HSD. O trauma é o fator precipitante de costume para o desenvolvimento de HSD. No entanto, nenhum dos pacientes do estudo e apenas um paciente na literatura relatou isso e pode ser leve e não ser percebidos pelo pacientes. Caso contrário, HSD podem ter ocorrido espontaneamente como um resultado de hemorragia diátese. A dor de cabeça foi à característica de apresentação mais importante, também pode ocorrer alguma deficiência neurológica focal que geralmente aconteceu após apresentação inicial por causa da evolução progressiva de hematoma, o que pode ser devido ao amplo espaço subdural ou origem venosa de sangramento.

### 4.3 - PÚRPURA TOMBOCITOPENIA IMUNE NO BRASIL

Em estudo realizado por Delgado et al. (2009) foram selecionados para revisão prontuários de pacientes de até 16 anos completos, com quadro clínico de púrpura, que foram submetidos ao mielograma no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de abril de 1988 a dezembro de 2001, e cujos resultados foram considerados "normais" ou descreviam apenas hiperplasia megacariocítica. A análise de dados obtidos durante 12 anos, que pode mostrar um pouco da realidade desta patologia no país.

Os dados obtidos por Delgado et al. (2009) ressaltaram que a apresentação clínica da PTI da criança atendida no HC-UFMG foi semelhante à descrita nos estudos nacionais e internacionais, no que diz respeito a dados clínicos relevantes como: a idade pico para o diagnóstico, à frequência entre os sexos, às manifestações clínico-laboratoriais e à evolução aguda ou crônica. A taxa de remissão final de 95,1% encontrada na PTI aguda reforça o conceito clássico preconizado pela literatura, de que ela é, no universo pediátrico, autolimitada e essencialmente benigna. PTI crônica que apareceu em 29% das crianças mostra um ligeiro aumento quando comparado aos valores classicamente descritos (10% a 20%).

Quando feita a correlação entre número de plaquetas à apresentação e gravidade dos sintomas, os dados encontrados não condisseram com observação feita na literatura, onde 70% (181/260) das crianças com plaquetas abaixo de  $10 \times 10^9/L$  apresentavam quadro clínico leve. O quadro clínico encontrado entre as crianças com esta contagem, cerca de 60% (44/73), foi moderado ou grave.

A forma súbita da PTI aconteceu em 134 pacientes e de forma insidiosa em 49, números semelhantes aos descritos em estudo clássico, na qual 181 crianças com PTI foram avaliadas (132 formas agudas e 45 formas insidiosas).

Para as manifestações hemorrágicas, foi evidenciada a forma exclusivamente cutânea em 96% dos casos sintomáticos, os quadros leves e assintomáticos apresentados por 76% dos pacientes e a taxa de remissão final de 95,1% confirmaram que a PTI aguda da criança é essencialmente benigna e autolimitada.

A taxa de resposta à esplenectomia, de 74,5%, num tempo mediano de seguimento de um ano e nove meses, aproximou-se dos resultados de outros autores que encontraram taxa de resposta de 76,3%, num seguimento médio de 2,1 anos.

O pequeno número de pacientes que não receberam qualquer tipo de tratamento, 34 (18,2%), contrasta com o alto número de pacientes assintomáticos e com manifestações clínicas leves sendo esses 140 casos do total de 185 pacientes. Considerando que 153 pacientes (81,8%) receberam algum tipo de tratamento e que 62% tinham plaquetas abaixo de  $2 \times 10^{17} / \text{mm}^3$  ao diagnóstico.

Com base no conteúdo exposto e para melhor entendimento dos dados obtidos no estudo de Delgado et al. (2009) segue abaixo os quadros 4, 5 e 6 que tratam, respectivamente, das características da PTI quanto á forma de apresentação, características clínicas e terapêuticas da PTI aguda e crônica observadas no estudo e as características da PTI quanto ao desfecho clínico.

**Quadro 4** - Características da PTI quanto á forma de apresentação.

Características da PTI quanto á forma de apresentação			
	Apresentação súbita	Apresentação insidiosa	Valores de p
Número de pacientes	134	49	
Tempo de seguimento (meses)	0,2 a 135,2 (mediana 11,8)	0,9 a 145,3 (mediana 43,1)	
Sexo (masc/fem)	61 (45,5%) / 73 (54,5%)	13 (26,5%) / 36 (73,5%)	0,003
Idade (anos)			
0 a 4	54/60 (90%)	6/60 (10%)	0,003
4 a 8	39/57 (68,4%)	18/57 (31,6%)	
8 a 10	13/23 (56,5%)	10/23 (43,5%)	
> 10	28/43 (65,1%)	15/43 (34,9%)	
Manifestações clínicas:			
Assintomáticos	4 (3%)	3 (6%)	n.s.
Leves	95 (71%)	36 (74%)	
Moderados	20 (15%)	7 (14%)	
Graves	14 (11%)	3 (6%)	
Esplenectomia	20 (15%)	26 (53%)	$4 \times 10^{-7}$
Resposta à esplenectomia	11 (55%)	11 (42,3%)	n.s.
Corticoterapia	109 (81,3%)	40 (81,6%)	n.s.
Resposta à corticoterapia	77 (70,6%)	17 (42,5%)	0,003
Recaídas	28 (21%)	18 (37%)	0,05
Curso clínico*			
Agudo	102 (76,1%)	19 (38,8%)	$1 \times 10^{-7}$
Crônico	21 (15,7%)	29 (59%)	
Desfecho clínico final			
Remissão	111 (82,8%)	36 (73,5%)	0,006
Atividade †	6 (4,5%)	9 (18,4%)	
Plaq > $100 \times 10^9/L$ , sem critério de remissão	10 (7,5%)	4 (8,1%)	
Óbito	1 (0,8%)	0	

n.s.: não significativo

\* Treze pacientes excluídos devido ao tempo de seguimento inferior a seis meses

† Seis pacientes excluídos devido ao tempo de seguimento inferior a seis meses

**Fonte:** Delgado, RB; Viana, MB; Fernandes, RAF - Púrpura trombocitopênica imune da criança: experiência de 12 anos em uma única instituição brasileira - Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009 - Belo Horizonte-MG;31(1):29-36.

**Quadro 5** - Características clínicas e terapêuticas da PTI aguda e crônica.

Características clínicas e terapêuticas da PTI aguda e crônica			
	PTI aguda	PTI crônica	Valores de p
Número de pacientes	123 (70,7%)	51 (29,3%)	
Tempo de seguimento (em meses)	0,2 a 145,3 (mediana: 12,5)	6,2 a 111 (mediana: 34,8)	
Sexo (masc/fem)	53 (43%) / 70 (57%)	15 (29%) / 36 (71%)	n.s.
Idade (anos)			0,057
0 a 4	44/56 (78,6%)	12/56 (21,4%)	
4 a 8	41/53 (77,4%)	12/53 (22,6%)	
8 a 10	13/22 (59%)	9/22 (41%)	
> 10	25/43 (58,1%)	18/43 (41,9%)	
Infecção prévia relatada	115 (93,5%)	45 (88,2%)	
Afirmada	45 (39,1%)	11 (24,4%)	n.s.
Negada	70 (60,9%)	34 (75,6%)	
Não relatada	8	6	
Uso prévio de drogas relatado:	118 (96%)	48 (94%)	
Afirmado	25 (21,2%)	6 (12,5%)	n.s.
Negada	93 (78,8%)	42 (87,5%)	
Não relatada	5	3	
Forma de apresentação relatada:	121 (98,4%)	50 (98%)	
Súbita	102 (84,3%)	21 (42%)	1 x 10 <sup>-7</sup>
Insidiosa	19 (15,7%)	29 (58%)	
Não relatada	2	1	
Plaquetas ao diagnóstico:			
Mediana	12 x 10 <sup>9</sup> /L	13 x 10 <sup>9</sup> /L	n.s.
≤10 x10 <sup>9</sup> /L	53 (44,2%)	17 (34%)	
>10 e ≤20 x10 <sup>9</sup> /L	24 (20%)	14 (28%)	
>20 e ≤50 x10 <sup>9</sup> /L	33 (27,5%)	16 (32%)	
>50 x10 <sup>9</sup> /L	10 (8,3%)	3 (6%)	
Não informado	3	1	
Esplenectomia	18 (14,6%)	29 (56,9%)	<1 x 10 <sup>-7</sup>
Resposta à esplenectomia	5 (27,8%)	18 (62,1%)	0,047
Tratamento inicial			
Corticoterapia	104 (84,5%)	47 (74,6%)	n.s.
Resposta à corticoterapia	89 (85,5%)	5 (10,6%)	<1 x 10 <sup>-7</sup>
Desfecho clínico final			
Remissão	117 (95,1%)	33 (64,7%)	1 x 10 <sup>-5</sup>
Atividade*	3 (2,4%)	12 (23,5%)	
Plaq 100 x 10 <sup>9</sup> /L sem critério de remissão	2	6	
Óbito	1	0	

n.s.: não significativo

\* Seis pacientes excluídos devido ao tempo de seguimento inferior a seis meses.

**Fonte:** Delgado, RB; Viana, MB; Fernandes, RAF - Púrpura trombocitopênica imune da criança: experiência de 12 anos em uma única instituição brasileira - Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009 - Belo Horizonte-MG;31(1):29-36.

**Quadro 6** - Características da PTI quanto ao desfecho clínico

Características da PTI quanto ao desfecho clínico			
	Atividade	Remissão	Valores de p
Número de pacientes	15 (8%)	150 (80,2%)	
Sexo (masc/fem)	1 / 14	62 / 88	0,02
Idade (anos)			
0 a 4	4/54 (7,4%)	50/54 (92,6%)	n.s.
4 a 8	5/49 (10,2%)	44/49 (89,8%)	
8 a 10	3/22 (13,6%)	19/22 (86,4%)	
> 10	3/40 (7,5%)	37/40 (92,5%)	
Infecção prévia relatada:			
Afirmada	2 (13,3%)	52 (34,7%)	n.s
Negada	13 (86,6%)	84 (56%)	
Não relatada	0	14	
Uso prévio de drogas relatado:			
Afirmado	3 (20%)	28 (18,7%)	n.s.
Negado	12 (80%)	114 (76%)	
Não relatado	0	8	
Forma de apresentação relatada:			
Súbita	6 (40%)	111 (74%)	0,006
Insidiosa	9 (60%)	36 (24%)	
Não relatada	0	3	
Quadro clínico descrito	15 (100%)	146 (97,3%)	n.s
Leve	10 (66,7%)	108 (74,0%)	
Moderado	2 (13,3%)	24 (16,4%)	
Grave	2 (13,3%)	14 (9,6%)	
Assintomático	1 (6,7%)	3	
Não informado	0	1	
Plaquetas ao diagnóstico			
Mediana	27 x 10 <sup>9</sup> /L	12 x 10 <sup>9</sup> /L	0,004
≤10 x10 <sup>9</sup> /L	1 (6,7%)	66 (45,2%)	
>10 e ≤20 x10 <sup>9</sup> /L	4 (26,7%)	34 (23,3%)	
>20 e ≤50 x10 <sup>9</sup> /L	8 (53,3%)	36 (24,7%)	
>50 x10 <sup>9</sup> /L	2 (13,3%)	10 (6,8%)	
Não informado	0	4	
Esplenectomia	6 (40%)	35 (23,3%)	n.s
Resposta à esplenectomia	0	21 (60%)	0,009
Tratamento inicial			
Corticoterapia	12 (80%)	128 (85,3%)	n.s.
Resposta à corticoterapia	3 (25%)	89 (69,5%)	0,003
Primeira remissão	4 (26,7%)	150 (100%)	< 1x 10 <sup>-7</sup>

n.s.: não significativo

**Fonte:** Delgado, RB; Viana, MB; Fernandes, RAF - Púrpura trombocitopênica imune da criança: experiência de 12 anos em uma única instituição brasileira - Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009 - Belo Horizonte-MG;31(1):29-36.

Para o presente estudo, também foi analisado o estudo de caso feito por Souza et al. (2005) onde um paciente adulto, apareceu depois de uma infecção viral diagnosticada como sendo dengue clássica. O quadro de PTI crônica apareceu numa forma semelhante ao que acontece na maioria dos casos de PTI aguda entre as crianças.

No caso de dengue relatado, não houve qualquer registro de contagem do número de plaquetas antes a doença, ou durante os primeiros sete dias após a o desenvolvimento dos sintomas. Podemos considerar que o ataque às plaquetas aconteceu, nesse caso, inicialmente por meio de disfunção dos megacariócitos e direto dano às plaquetas pelo próprio vírus. Chega-se a esta conclusão, quando considerando este é um caso de infecção primária pelo vírus da dengue. A baixa contagem de plaquetas se perpetua, provavelmente através de mecanismos imunológicos, caracterizando, assim, uma condição PTI de pós-dengue. A presença de sinais de pele-mucosa sangramento somente no nono dia da doença apoia este diagnóstico, dado que a trombocitopenia imune caracteristicamente aparece pela primeira vez entre o sétimo e décimo dia da doença, o que é diferente da trombocitopenia inerente a um quadro infeccioso, o que ocorrer primeiro.

A paciente deu entrada no Centro de Referência para Dengue a fim de descobrir as causas de sua doença. Com base A partir do padrão epidemiológico e da sintomatologia apresentada, dengue foi à primeira hipótese diagnóstica.

O diagnóstico foi feito acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) a partir do soro específico para IgM-DEN-3, utilizando o reagente de MAC-ELISA com um amostra de sangue coletada no oitavo dia após o aparecimento dos sintomas.

Após apresentar uma boa recuperação, a paciente recebeu alta do hospital para acompanhamento ambulatorial.

No 25º dia após o início dos sintomas, a paciente retornou ao ambulatório de Centro de Referência para Dengue com queixa de tonturas, cefaleia, mialgia, astenia grave, dispneia e hipermenorreia. Depois de melhora nos resultados laboratoriais e melhora no quadro clínico, a paciente foi novamente liberada do hospital com diagnóstico de baixa contagem de plaquetas primária pós-dengue. Entretanto, este diagnóstico foi descartado quando a paciente deu entrada novamente no hospital,

desta vez com sangramento na gengiva, hematúria macroscópica e equimoses no braço e na coxa esquerda, e também petéquias nas pernas.

Com base no histórico da paciente e anormalidades percebidas nos exames laboratoriais, pode-se cogitar a hipótese de primário PTI pós-dengue por exclusão de outras possibilidades.

Assim, instituiu-se uma medicação específica de prednisona 1 mg/kg/dia. A dose de esteroides foi gradualmente reduzida, com conseqüente queda na contagem de plaquetas, o que levou a manter uma dose de 20 mg em dias alternados, de modo que a resposta seria sustentada. Desde então, não houve qualquer evento de hemorrágica espontânea.

Em 2012, a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) desenvolveu um guia “Diretrizes sobre o diagnóstico de trombocitopenia imune primária em crianças e adolescentes” como parte de um projeto da Associação Médica Brasileira. O objetivo desse trabalho feito foi definir parâmetros para os diagnósticos clínicos e laboratoriais e avaliar o risco de sangramento em crianças e adolescentes com PTI. Isso foi feito utilizando sete perguntas clínicas específicas que foram aplicadas às bases de dados científicos e por meio destes desenvolver as respostas utilizadas para elaboração destas diretrizes.

Já em novembro de 2013, o Ministério da Saúde através da Secretaria de Atenção a Saúde aprovou a PORTARIA Nº 1.316, referente ao “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática”. Para a preparação desse material em questão foi utilizada uma base de dados com estudos considerados relevantes e importantes. Por fim, a atualização da revisão da literatura resultou em cinco que foram incluídos na versão do Protocolo.

Este Protocolo em questão foi elaborado para ser utilizado pelas Secretárias de Saúde dos Estados e Municípios do país.

#### 4.4 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de PTI ainda é feito por exclusão (CINES; BLANCHETTE, 2002). Um histórico cuidadoso, exame físico e análise do hemograma completo e esfregaço de sangue periférico continuam sendo os principais componentes do diagnóstico do PTI. A Sociedade Americana de Hematologia encontrou evidências suficientes para recomendar ou sugerir o uso rotineiro de antifosfolípide, e anticorpos antinucleares, os níveis de trombopoietina, ou parâmetros de plaquetas obtidos em analisadores automáticos na avaliação de crianças ou adolescentes com suspeita de PTI (NEUNERT, et al., 2011; ).

Populações de estudo da PTI devem ser sempre consideradas mais heterogêneas do que o desejado, pois a esta apresenta sintomas causados pelos sistemas imunológicos, hematopoiéticos e regulamentares perturbados. Além disso, pode se assemelhar a muitas outras doenças (KÜHNE; IMBACH, 2013).

Segundo Bolton-Maggs (2002), até o presente momento não existe um teste específico para o diagnóstico de PTI, assim, algumas vezes doenças congênitas raras que apresentam sintomatologia semelhante pode ser confundidas com PTI. Para as doenças genéticas importantes que podem ser confundidas com a PTI temos: uma doença ligada ao cromossomo X conhecida como Síndrome de Wiskott Aldrich, Síndrome de Bernard Soulier que é uma doença que causa hemorragias potencialmente graves e deriva de uma herança autossômica recessiva, por isso os pais são muitas vezes consanguíneos ou doença de Von Willebrand tipo IIB que possui sintomas da trombocitopenia e para diagnóstico pode ser necessário consultar um especialista de referência.

De acordo com Bolton-Maggs (2002), para o diagnóstico diferencial em crianças mais velhas, é preciso considerar patologias como: doenças da medula grave, síndrome de Down, síndromes constitucional de insuficiência medular.

Testes adicionais para confirmação da presença de PTI são necessários quando encontrados pacientes com anormalidades como febre ou dores ósseas ou articulares, um histórico familiar de plaquetas baixas ou ferimento fácil, fatores de risco para infecção com o HIV, anormalidades morfológicas nos tecidos moles do esqueleto ou, erupção cutânea não petequeial, linfadenopatia ou um nível de

hemoglobina anormal, contagem de células brancas do sangue, ou morfologia de células brancas que não são típicas de PTI. (NEUNERT, et al., 2011).

Irregularidades evidenciadas por testes de laboratório, a citar o aumento do volume corpuscular médio, hemoglobina baixa ou o número de reticulócitos ou leucócitos atípicos também merecem atenção. Apesar de não ser apoiado por orientações atuais, o volume de plaquetas, plaquetas reticuladas e concentração de trombopoietina pode ser de particular interesse nas crianças e deve ser mais estudada (KÜHNE; IMBACH, 2013).

Para investigação de baixa contagem de plaquetas inesperado em crianças com suspeita de PTI, Blanchette e Bolton-Maggs (2010) recomendam inicialmente artefato ou erro de laboratório devem ser considerados primeiro e excluídos. Pseudoplaquetopenia é um exemplo de trombocitopenia espúrio que é causada por agregação de plaquetas e a aglutinação na presença de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) anticoagulante. O exame de esfregaços de sangue bem corados preparados a partir de uma amostra de sangue venoso coletado separadamente em EDTA e 3,8% de citrato de sódio anticoagulante normalmente confirma ou exclui pseudotrombocitopenia.

Um esfregaço preparado a partir do tubo de coleta com o EDTA deve demonstrar a aglutinação de plaquetas, enquanto que um esfregaço preparado a partir do tubo com citrato de sódio não deve. Alguns pacientes, no entanto, têm agregação plaquetária mesmo utilizando citrato como anticoagulante. Um histórico detalhado, exame físico cuidadoso e os resultados de testes selecionados confirmam ou eliminam as causas mais comuns de trombocitopenia secundária, como o LES. Testes mais específicos, como um teste de anti - DNA cadeias duplas devem ser ordenadas se há suspeita de um diagnóstico de LES associada a suspeita de PTI (BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS, 2010)

A escolha do procedimento de diagnóstico e a frequência de teste vão variar entre crianças e adultos. Exame como o da medula óssea, anticorpos antinucleares, HIV e hepatite C testes foram utilizados mais em adultos do que em crianças. Exames de medula óssea foram realizados com mais frequência em pacientes tratados com corticosteroides, em contraste com outros tratamentos em crianças (78%) e adultos (85%). Os testes de anticorpo antifosfolipídicos, anticorpo de plaquetas associada e testes de *Helicobacter pylori* foram realizados em menos de 50 % dos pacientes em ambos os grupos etários. Quando comparando a frequência

de realizações de testes entre os grupos etários, foi observado que exames laboratoriais para o HIV obtiveram percentagens semelhantes (1 % vs 1%), já para o teste de HCV foi obtido 0 % vs 3% e *Helicobacter pylori* foi positiva com mais frequência em adultos com 17 % vs 31%. Antinuclear (18% vs 10%) e anticorpos de plaquetas associada (67% vs 47%) foram mais frequentemente positivo em crianças do que em adultos, enquanto que os anticorpos antifosfolípidos estão presentes em crianças e em adultos com uma frequência semelhante (10% vs 6 %) (KÜHNE, et al., 2011).

No quadro 7 podemos observar as barras pretas (a partir da esquerda, 0%, para a direita, de 100%) indicam a porcentagem de pacientes nos quais foram realizados um determinado teste de laboratório e barras brancas (da direita, 0%, para a esquerda, 100%) indica a porcentagem de doentes nos quais que determinado teste não foi realizado. C: crianças, A: adultos.

**Quadro 7** - Escolha do procedimento de diagnóstico e a frequência de teste entre crianças e adultos.



**Fonte:** Kühne, T. et al - Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group – Haematologica, 96(12): p. 1831-1837, 2011.

De acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Hematologia (2011), o exame da medula óssea em crianças não é necessário em casos como: características típicas de PTI, de falha na terapia padrão, antes da terapia de corticosteroides, ou a esplenectomia.

Segundo Di Paola & Buchanan (2002) o exame de medula óssea é uma questão de controvérsia quando aplicado em pacientes que devem iniciar o tratamento com corticosteroides. A possibilidade de "mascarar" leucemia aguda com um curso de esteroides é motivo de preocupação. A maioria dos especialistas em hematologia oncologia pediátrica na América do Norte realiza a aspiração da medula óssea antes do início da terapia com esteroides.

## 4.5 - TRATAMENTO

O tratamento ainda é uma questão controversa devido à falta de dados clínicos. O objetivo principal das estratégias de tratamento para PTI tanto em crianças ou nos adultos é gerar uma melhoria na contagem plaquetária, algo próximo da contagem associada com uma hemóstase adequada (KÜHNE; IMBACH, 2013; NEUNERT, et al., 2011). Portanto, faz-se necessário um tratamento orientado fundamentalmente pelos sinais clínicos e não pela contagem de plaquetas (THACHIL; HALL, 2007).

Esta recomendação tem grandes mudanças quando comparada as passadas pelas diretrizes da ASH de 1996, já que estas se afastaram das recomendações para o tratamento com base na contagem de plaquetas (NEUNERT, et al., 2011).

Outros fatores devem influenciar a abordagem a ser tomada para tratar a doença. Pontos como a gravidade da doença e a idade do paciente, visto que o risco de sangramento e a taxa de mortalidade por hemorragia tendem a aumentar com a idade devem ser levados em consideração antes de dar início ao tratamento (RODEGHIERO et al., 2009).

Grande parte dos tratamentos atuais visa intervir junto com fatores conhecidos por causar o desenvolvimento da doença. Logo, eles devem interferir com a destruição das plaquetas mediada por anticorpos, inibindo a função dos receptores Fcγ macrófagos, diminuindo a produção de anticorpos antiplaquetários, ou ambos (BROMBERG, 2006).

Apesar de ter crianças e adultos recentemente diagnosticados com PTI demonstrando sintomas de sangramento e contagem de plaquetas semelhantes, quando se tratando de procedimentos diagnósticos e abordagens terapêuticas realmente diferem. A razão para estas diferenças pode ser o caráter autolimitado de PTI observado mais frequentemente em crianças e o potencial de morbidades e necessidade de medicamentos em adultos com PTI (KÜHNE; IMBACH, 2013).

Crianças com PTI aguda geralmente não necessitam de tratamentos e pode ser gerenciado sem terapia específica para o aumento das plaquetas (BOLTON-MAGGS, 2002). A decisão de tratar essas crianças, muitas vezes, é conduzida pelo medo de hemorragia graves como HIC ou outras hemorragias graves e restrições

indesejáveis sobre a atividade física. Já foi observado que risco de hemorragia grave é baixa, e o risco de HIC muito baixo (CINES; BLANCHETTE, 2002).

Se acontecer sangramentos ocasionais, o gerenciamento é fácil e não tem um impacto significativo na qualidade de vida. Tudo feito sem necessidade de expor a criança aos efeitos adversos implicados ao tratamento da doença.

É essencial que os pais e as crianças, até onde elas têm capacidade de compreender, recebam uma explicação completa sobre a doença e suas complicações, bem como deve haver a possibilidade de contato destes com o serviço de saúde durante 24 horas. Os pais devem ser alertados para alguns cuidados. Esportes de contato como boxe e algumas das artes marciais devem ser evitados, mas outras atividades podem ser continuadas como normal, já que PTI é uma doença que podem durar algumas semanas ou meses (BOLTON-MAGGS, 2002).

Em crianças com PTI crônica, o tratamento não é feito com o intuito de cura a PTI. Se a doença não for resolvida de forma espontânea, o processo patológico continua e toda a intervenção feita será apenas para controle dos sintomas. Nesses casos usam-se, geralmente, terapias que previnam o revestimento das plaquetas com anticorpo, aumentando a sua taxa de produção, ou impedindo-os de ser eliminado pelo sistema reticuloendotelial (LILLEYMAN, 2000).

O tratamento de doentes adultos recém-diagnosticados ou de pacientes que necessitam de tratamento pela primeira vez é destinado a obter rapidamente uma contagem de plaquetas segura para prevenir ou deter hemorragias e para garantir uma qualidade de vida aceitável sem o problema de toxicidade associado ao tratamento em longo prazo (RODEGHIERO et al., 2009).

Caso haja uma necessidade incontestável de tratamento para a PTI, este deve ser adaptado para o indivíduo, levando em conta ponto como a presença e gravidade de sangramento, a rapidez desejada de aumento da contagem de plaquetas, e possíveis efeitos colaterais (NEUNERT, et al., 2011).

#### 4.5. 1- CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides são indicados para crianças e adultos desde o século passado, especialmente a prednisona, constituem a espinha dorsal do tratamento inicial, e possui uma eficácia em 50-80 % dos casos. Doses convencionalmente

utilizadas de prednisolona oral são de 1 -2mg/kg por dia, durante um máximo de duas semanas. Deve-se interrompe após um máximo de 2-3 semanas para evitar efeitos colaterais. Doses menores (0,25 mg por dia durante 21 dias) pode produzir um aumento na contagem plaquetária (BOLTON-MAGGS, 2002; NEUNERT et al., 2011).

No entanto, quando a dose de corticosteroides é reduzida ou quando o tratamento é interrompido, a remissão sustentada causada por essa terapia ter uma eficiência de apenas 10 a 30 % dos casos. Regimes que incluem dexametasona podem levar a maiores taxas de remissão sustentada. Entretanto o uso desse medicamento pode ser recomendado para adultos como terapia inicial, para crianças não é uma terapia de primeira linha devido a sua baixa tolerabilidade, incluindo fadiga, mudanças de comportamento e dores como dor de cabeça, dor de garganta, dor de estômago e dor abdominal que acabam resultando na interrupção do tratamento (BROMBERG, 2006; KÜHNE; IMBACH, 2013).

O uso prolongado é desaconselhado devido aos efeitos colaterais. Mudanças comportamentais, ganho de peso, osteopenia, e glicosúria, dores de cabeça, dor de garganta, dor de estômago e dor abdominal podem ocorrer mesmo durante breves períodos de doses elevadas de corticosteroides e devem levar a interrupção do tratamento (CINES; BLANCHETTE, 2002; LILLEYMAN, 2000)

#### 4.5.2 – IMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

A imunoglobulina intravenosa (IgIV) é efetiva no aumento da contagem de plaquetas em mais de 80% das crianças. É um tratamento reservado para emergências em pacientes que não respondem bem a esteroides e que apresentam sangramento ativo, devido ao alto custo caro e caráter invasivo. A dose inicial deve ser de 0,4 g / kg por dia durante 5 dias, mas foi recentemente substituído pelo tratamento de curta duração e altas doses. Estas doses maiores provavelmente estão associadas a um risco maior de efeitos colaterais. Doses menores de 250, 400 ou 500 mg/kg por dia durante 2 dias pode também podem ser eficazes ( BOLTON-MAGGS, 2002).

O bloqueio transitório dos receptores de Fc em macrófagos no sistema reticuloendotelial, em especial o baço, acredita-se desempenhar um papel

importante para o aumento do número de plaquetas observado após o tratamento de crianças que têm a PTI utilizando uma alta dose de imunoglobulina intravenosa correspondente a 1- 2 g/kg (BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS, 2008).

Os efeitos adversos mais comuns da imunoglobulina convencional incluem náuseas, vômitos, cefaleia, febre e neutropenia.

#### 4.5.3- IMUNOGLOBULINAS ANTI-D

O efeito causado em paciente com PTI e com Rh - positivos quando recebem imunoglobulina anti-D é uma reação hemolítica leve e um aumento na contagem de plaquetas. É eficiente principalmente em paciente que têm um teste de antiglobulina direto negativo, e que não tenham sido submetidos à esplenectomia. O mecanismo de ação parece ser por bloqueio competitivo do reticuloendotelial. Sua prescrição dele ser feita com cautela, pois houve relatos de que esta terapia pode causar hemólise intravascular fatal. Tal como acontece com todos os tratamentos, os riscos de anti-D deve ser pesado contra os benefícios (NEUNERT, et al., 2011).

Aumento clinicamente significativo no tratamento da hemólise foi avaliado com 75 contra 50 µg/kg intravenoso de anti-D, e uma dose única de 75 µg/kg de anti-D pode agora ser recomendada como a dose padrão para o tratamento de crianças que tem PTI aguda e são Rh (D) positivo (BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS, 2010).

#### 4.5.4- ESPLENECTOMIA

Em muitos pacientes com PTI, o baço é o principal local de destruição de plaquetas, e retirá-lo significa que as plaquetas revestidas com anticorpo podem sobreviver tempo suficiente para aumentar a contagem de circulação para níveis hemostáticos (LILLEYMAN, 2000).

Apesar da esplenectomia ser um procedimento que pode produzir uma contagem normal de plaquetas em 75% das crianças com PTI, é um método que os hematologistas pediátricos são relutantes em recomendá-lo devido à possíveis complicações graves. Para adultos com PTI é um procedimento comum, principalmente naqueles que não respondem à terapia farmacológica. Riscos

grandes como: sepse pós-esplenectomia (especialmente em crianças com menos de 5 anos de idade), hemorragia, complicações anestésicas relacionadas e infecções pós-operatórias imediatas, pode ser maiores que o risco de HIC. Assim, os benefícios de esplenectomia devem ser cuidadosamente ponderados em relação aos riscos (DI PAOLA; BUCHANAN, 2002).

Tendo em conta que o risco de morrer pelos sintomas da PTI na infância é extremamente baixa e que a mortalidade associada à esplenectomia é de 1,4 a 2,7%, deve-se fazer uso desse tratamento apenas para os sintomas hemorrágicos graves (BOLTON-MAGGS, 2002).

#### 4.5.5 - NOVAS TERAPIAS

Uma série de terapias de terceira linha está disponível para crianças, em que a esplenectomia seja recusada ou contraindicada. Agentes incluem a azatioprina, ciclofosfamida, danazol, alcaloides da vinca, dapsona, ciclosporina, MMF, ou terapia de combinação. Tal como acontece com os adultos, evidências atuais de apoio à eficácia e segurança destas terapias em crianças que têm PTI crônica refratária grave é mínima (BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS, 2008).

Entretanto a decisão de escolher um desses agentes ou combinações geralmente é baseada em preferências e experiência do médico. Uma das maiores dificuldades com muitas destas terapias de terceira linha é a modesta taxa de resposta, início lento de ação, a supressão da medula óssea e um aumento da incidência de infecção complicar o tratamento com muitos dos agentes imunossupressores (BLANCHETTE; BOLTON-MAGGS, 2008).

Alguns dos medicamentos novos em processo de avaliação são elencados abaixo.

- Danazol - é um andrógeno bloqueado que será agente imunossupressor através de uma ação em células T supressoras, por meio de uma diminuição dos receptores de IgG monoméricos ou deslocando esteroides de globulina de ligação. Terapia oral contínua com doses em torno de 50 mg diariamente que produz uma resposta em até 60% em adultos com PTI crônica (LILLEYMAN, 2000).

- Azatioprina - é um agente imunossupressor cujo mecanismo de ação se encontra na sua citotoxicidade. É rapidamente e extensivamente metabolizado a 6-mercaptopurina, que, por sua vez, é metabolizado para nucleotídeos 6-tioguanina, que são depois incorporados no DNA. Tem sido usado em adultos com PTI, principalmente em pacientes que falharam na resposta a esplenectomia e a experiência no tratamento de crianças ainda é pequena. Sendo um mielossupressor, bem como agentes imunossupressores logo, compromete gravemente os sistemas de defesa do hospedeiro. É também potencialmente cancerígeno, portanto, em vista da potencial eficácia é pouco utilizada em crianças (LILLEYMAN, 2000).
- Rituximabe - é um anticorpo humano monoclonal quimérico dirigido contra o antígeno CD20 expresso em linfócitos pré - B e B maduros. Este fármaco elimina células circulantes B que elava a uma recuperação da contagem de células B em 6 a 12 meses após a terapia. O rituximabe é atualmente indicado para o tratamento do linfoma em adultos. Devido à sua capacidade de esgotar a produção de anticorpos, é utilizado fora dos tratamentos convencionais de pacientes que têm uma variedade de doenças autoimunes. A experiência com a terapia com rituximabe para pacientes que têm PTI é maior para os adultos (LILLEYMAN, 2000).
- AKR-501 - é um agente trombopoietico de terceira geração que está atualmente em fase de desenvolvimento clínico. É um não peptídeo mimético e atua como trombopoietico de forma não competitivo. AKR-501 foi mostrada para ativar moléculas repórter em vias de sinalização de trombopoietico, resultando no crescimento de megacariócitos e células dependentes de trombopoietico. Um ensaio clínico de fase II utilizando AKR-501 realizados em cerca de 65 pacientes foi concluída em março de 2011, entretanto os resultados ainda não estão disponíveis (SCHIPPERUS et al., 2011).
- AS 1670542 - é outro trombopoietico de segunda geração, uma pequena molécula trombopoietico agonista que funciona imitando a ação de trombopoietico e tem mostrado promissores in vivo e in vitro (SCHIPPERUS et al., 2011).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A púrpura trombocitopenia imune é uma patologia autoimune que na maioria das vezes se apresenta de forma benigna e autolimitada. No entanto, existe a possibilidade de acontecer hemorragias de diferentes intensidades. Geralmente é identificada pelo aparecimento de petéquias e equimoses, epistaxe, gengivorragia, menorragia, hematúria ou sangramento no trato gastrointestinal e outros distúrbios de coagulação no paciente.

O diagnóstico para a PTI ainda é por exclusão. A principal característica para o diagnóstico da doença, a queda do número de plaquetas, também pode ser associada a outras patologias e também a heterogeneidade da patologia dificultam o desenvolvimento de técnicas específicas para o diagnóstico. Com isso, dependendo de espera, o corpo pode chegar a se recuperar e voltar a seu estado de homeostase dificultando a notificação dos casos e desenvolvimento de dados estatísticos apropriados.

Durante o processo de elaboração desse trabalho, foi possível observar que as pesquisas para determinar diretrizes mais práticas e formas mais eficientes de tratamento não param, mas ainda existem questões controversas que precisam ser trabalhadas de uma forma mais adequada, como a questão de que se deve ou não tratar crianças com terapia farmacológica quando ela apresenta apenas sintomas de típica PTI aguda ou até mesmo uma forma de diagnóstico mais efetiva.

Quanto à doença no Brasil é possível ver que existe uma grande necessidade de elaboração de trabalho sobre a realidade da doença no nosso país, para que com base nesses dados obtidos possam ser elaboradas diretrizes próprias para a nossa realidade. Ressaltando que o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática” foi recentemente aprovado pelo Ministério da Saúde deve ser implantado e sua eficiência deve ser avaliada posteriormente.

## REFERÊNCIAS

AL-MULLA, M. et al. **Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: a population-based study in Qatar.** 3(85), *Jornal de Pediatria*, p. 269-272, 2009.

BLANCHETTE, V., & BOLTON-MAGGS, P. **Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management.** ed. 24, *Pediatric Clinics of North America*, p. 249–273. 2010.

BROMBERG, M. E. **Immune Thrombocytopenic Purpura — The Changing Therapeutic Landscape.** 355, *The New England Journal of Medicine* p.1643-1645, 2006.

BLANCHETTE, V.;BOLTON-MAGGS, P. **Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management.** 55, *Pediatric Clinics of North America*, p.393–420, 2008.

BEARDSLEY, D.S. **ITP in the 21st Century.** *American Society of Hematology* , p.402 – 407, 2006.

BOLTON-MAGGS, P. **The management of immune thrombocytopenic purpura - 12,** *Current Paediatrics*, p.298-303, 2002.

BRAGA, J.A.P. et al. **Guidelines on the diagnosis of primary immune thrombocytopenia in children and adolescents: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira – 2012.** 35(5), *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*; p.358-65, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática.** Brasília 2013. Disponível em: < [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1316\\_22\\_11\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1316_22_11_2013.html).> Acesso em: 27 de fevereiro de 2014.

CINES, D. B.; BLANCHETTE, V. S. **Immune thrombocytopenic purpura.** Vol. 346, No. 13, *New England Journal of Medicine.*, p. 1-14, 2002.

DELGADO, R.B. et al. **Púrpura trombocitopênica imune da criança: experiência de 12 anos em uma única instituição brasileira.** 31(1), Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, p. 29-36, 2009.

DAOU, S. et al. **Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly patients: A study of 47 cases from a single reference center.** n. 19 European Journal of Internal Medicine, p. 447–451, France, 2008.

DE SOUZA, L. J. et al. **Dengue and immune thrombocytopenic purpura.** v. 29, Dengue Bulletin, p. 136, 2005.

DI PAOLA, J.A., BUCHANAN, G.R. **Immune thrombocytopenic purpura.** 49 , Pediatric Clinics of North America, p. 911–928, 2002.

FOGARTY, P.F., SEGAL, J.B. **The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura.** 14(5), Current Opinion in Hematology. p. 515–519, 2007.

KÜHNE, T. et al. **Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group.** 12(96), Haematologica, p. 1831-1837, 2011.

KÜHNE, T.; IMBACH, P. **Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: controversies and solutions.** 104, Vox Sanguinis , p. 55–66, 2013.

LOWE, E., & BUCHANAN, G. **Idiopathic thrombocytopenic purpura diagnosed during the second decade of life.** 141(2), The Journal of Pediatrics, p.253-258, 2002.

LILLEYMAN, J. S. **Chronic childhood idiopathic thrombocytopenic purpura.** Vol. 13, No. 3, Baillière's Clinical Haematology, p. 469±483, 2000.

MARQUES, L. et al. **Angioplastia Transluminal Coronariana em Portador de Púrpura Trombocitopênica Idiopática.** 84(4), Arquivos Brasileiros de Cardiologia, p.337-339, 2005.

NEUNERT, C. et al. **The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia.** v. 117, n. 16, Blood, p. 4190-4207, 2011.

PANICKER, J.N. et al. **Management of subdural hematoma in immune thrombocytopenic purpura: Report of seven patients and a literature review.** 111, Clinical Neurology and Neurosurgery, p.189–192, 2011.

RODEGHIERO, F. et al. **Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group .** 113, Blood.; p.2386-2393, 2009.

SCHIPPERUS, M.; FIJNHEER, R, **New therapeutic options for immune thrombocytopenia.** 69(11),Netherlands Journal of Medicine.; p.480-5; 2011.