



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Trombocitopenia Imune Primária do Adulto Prática clínica de um Centro Hospitalar**

**Ana Isabel Raposo Paiva**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dra. Patrícia Alexandra Correia de Sousa  
Co-orientador: Dra. Patrícia Amantegui Ibarzabal

**Covilhã, Maio de 2019**



# Agradecimentos

À Dra. Patrícia Sousa por acreditar na minha ideia desde o início e torná-la num projeto concreto, por todo o tempo despendido e pela disponibilidade sempre demonstrada.

À Dra. Patrícia Amantegui por aceitar participar e por todo o contributo e sugestões que ajudaram a melhorar o trabalho.

Ao Henrique, a quem nunca vou conseguir agradecer o suficiente por todo o apoio e por todos os bons conselhos.

Aos meus pais por acreditarem sempre em mim, por me apoiarem em todas as minhas decisões e por me darem todas as condições para a realização deste curso e desta dissertação.

Ao meu padrinho, por oferecer ajuda desde o primeiro dia e por ouvir as minhas ideias e as minhas dúvidas.



# Resumo

**Introdução:** A Trombocitopenia Imune Primária é uma doença auto-imune, que causa destruição plaquetar periférica. A citopenia é isolada, cursando com discrasias hemorrágicas mucocutâneas, embora muitos doentes sejam assintomáticos. O diagnóstico é de exclusão e não obriga ao tratamento. Atualmente, existem *guidelines* internacionais que definem critérios diagnósticos e terapêuticos, contribuindo para a qualidade, eficácia, eficiência e segurança dos cuidados.

**Materiais e Métodos:** Realizou-se um estudo retrospectivo observacional com consulta de processos e recolha de dados clínicos e laboratoriais de adultos com Trombocitopenia Imune Primária seguidos de 2008 a 2016 no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira. Baseado nas *guidelines* das sociedades americana e espanhola de Hematologia, definiram-se critérios diagnósticos e terapêuticos. Para todos os doentes, o estudo diagnóstico deve incluir: história clínica e exame físico, hemograma, esfregaço de sangue periférico, estudo da coagulação, da função renal e hepática, anticorpos antinucleares, serologias virais e ecografia abdominal. O tratamento deve ser iniciado na presença de discrasias hemorrágicas ativas ou plaquetas inferiores a  $20-30 \times 10^9/L$ . O tratamento de primeira linha consiste em corticoterapia em altas doses, podendo ser adicionada Imunglobulina humana. Avaliou-se a concordância entre a prática clínica e os critérios diagnóstico e terapêuticos definidos.

**Resultados:** A amostra inclui 52 doentes com um rácio Masculino:Feminino 1:1,9 e idade mediana ao diagnóstico de 55 anos (18-94). 88% dos doentes tiveram uma evolução crónica da doença. Os exames mais frequentemente em falta foram a ecografia (27%), o Vírus da hepatite C (23%) e os anticorpos antinucleares (19%). Foram pesquisados os anticorpos antiplaquetários em 28 doentes (54%) que positivaram em 7 (25%). O mielograma foi realizado em 16 casos (31%). 9 doentes (29%) com infeção a *Helicobacter pylori* erradicada não corrigiram a trombocitopenia. 67% dos doentes foram tratados, dos quais 2 não cumpriram critérios formais. Todos os doentes mantidos em vigilância não tinham critério para tratamento. As opções terapêuticas foram a corticoterapia (n=21), a corticoterapia com IgIV (n=11), IgIV (n=1) e anti-RhD (n=1). 96% dos doentes tratados com corticoides responderam.

**Discussão:** As recomendações para o diagnóstico foram cumpridas em apenas 56% da amostra e exames não recomendados são frequentemente efetuados, como a pesquisa de *Helicobacter pylori*, anticorpos antiplaquetares e mielograma. Este estudo permitiu evidenciar as dificuldades da abordagem diagnóstica da PTI no exercício médico, sendo esta doença um desafio clínico pelo seu diagnóstico de exclusão. A elaboração de um protocolo diagnóstico tipo *check-list* poderá ser de fácil aplicação perante a suspeita da doença. No tratamento, as recomendações internacionais tiveram uma aplicação mais consensual.

## Palavras-chave

Trombocitopenia, Imune, Primária, Hematologia, Plaquetas.



# Abstract

**Introduction:** Primary immune thrombocytopenia is an autoimmune illness that causes peripheral platelet destruction. The cytopenia is isolated and causes mucocutaneous hemorrhage, although it can be asymptomatic. The diagnosis is made by exclusion and does not mean that the patient must be treated. Currently, there are international guidelines that define diagnosis and therapeutic criteria, contributing to the quality, efficacy, efficiency and safety of the care.

**Material and Methods:** A retrospective observational study was performed with patient record's consultation and gathering of clinical and laboratorial data of patients with primary immune thrombocytopenia followed between 2008 and 2016 in the University Hospital Center of Cova da Beira. Based on the guidelines of the American and Spanish societies of Hematology, diagnostic and therapeutic criteria were defined. For all patients, the diagnostic study should include: clinical history and physical examination, blood count, peripheral blood smear, coagulation study, renal and hepatic function, antinuclear antibodies, viral serologies, and abdominal ultrasound. Treatment should be initiated in the presence of active hemorrhage or platelets less than  $20-30 \times 10^9/L$ . First-line treatment consists of high-dose corticosteroids, and human Immunoglobulin may be added. The clinical practice was compared to the diagnostic and therapeutic criteria as defined above.

**Results:** The sample includes 52 patients, with a Male:Female ratio of 1:1,9 and median diagnostic age of 55 years (18-94). 88% of the patients had a chronic evolution of the disease. The exams more frequently not performed were echography (27%), hepatitis C virus (23%) and antinuclear antibodies (19%). Antiplatelet antibodies were screened in 28 patients (54%) and were positive in 7 (25%). The bone marrow examination was performed in 16 cases (31%). 9 patients (29%) with eradicated *Helicobacter pylori* infection did not correct the thrombocytopenia. 67% of the patients were treated and only 2 did not fulfill formal criteria. All the patients left in surveillance didn't have criteria for treatment. The therapeutic option were corticosteroids (n=21), corticosteroids with IgIV (n=11), IgIV (n=1) and anti-RhD (n=1). 96% of the patients treated with corticosteroids responded to the therapy.

**Discussion:** The recommendations for the diagnosis were fulfilled only in 56% of the sample and exams not required for the diagnosis are frequently preformed, like the *Helicobacter pylori* and antiplatelet antibodies screening and the bone marrow aspiration. This study reveals how challenging is the exclusion diagnosis of primary immune thrombocytopenia in clinical practice. The elaboration of a check-list type diagnostic tool may be easy to apply in the suspicion of the illness. In the treatment the international recommendations had a more consensual application.

## Keywords

Thrombocytopenia, Immune, Primary, Hematology, Platelets.



# Conteúdo

<b>Agradecimentos</b>	<b>iii</b>
<b>Resumo</b>	<b>v</b>
<b>Abstract</b>	<b>vii</b>
<b>Índice</b>	<b>ix</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>xi</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>xiii</b>
<b>Lista de Acrónimos</b>	<b>xv</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
1.1 Trombocitopenia Imune Primária . . . . .	1
1.1.1 Epidemiologia . . . . .	3
1.1.2 Fisiopatologia . . . . .	3
1.1.3 Manifestações Clínicas . . . . .	4
1.1.4 Diagnóstico e diagnóstico diferencial . . . . .	4
1.1.5 Tratamento . . . . .	7
1.1.6 Prognóstico . . . . .	8
1.2 Trombocitopenia na Gravidez . . . . .	8
1.2.1 Trombocitopenia gestacional . . . . .	8
1.2.2 PTI na gravidez . . . . .	9
1.2.3 Diagnóstico . . . . .	9
1.2.4 Monitorização . . . . .	9
1.2.5 Tratamento . . . . .	9
1.3 Objectivos . . . . .	10
1.4 Hipóteses a testar . . . . .	10
<b>2 Materiais e Métodos</b>	<b>11</b>
2.1 Análises Estatística . . . . .	12
2.2 Autorizações . . . . .	12
<b>3 Resultados</b>	<b>13</b>
3.1 Diagnóstico . . . . .	15
3.2 Tratamento . . . . .	16
<b>4 Discussão</b>	<b>19</b>
4.1 Diagnóstico . . . . .	20
4.2 Tratamento . . . . .	22
4.3 Limitações do estudo . . . . .	23
<b>5 Conclusão e perspectivas futuras</b>	<b>25</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>27</b>



## Lista de Figuras

3.1	Distribuição por sexo . . . . .	13
3.2	Distribuição Etária . . . . .	13
3.3	Número de Plaquetas ao Diagnóstico . . . . .	14
3.4	Manifestações Clínicas ao Diagnóstico . . . . .	14
3.5	Exames realizados para o diagnóstico na amostra (%) . . . . .	15
3.6	Razões para iniciar Tratamento . . . . .	16
3.7	Tipo de resposta aos Corticoides . . . . .	17



# Lista de Tabelas

1.1 Etiologias da Trombocitopenia . . . . .	2
1.2 Recomendações de valores de plaquetas para procedimentos médicos . . . . .	7
3.1 Causas de morte . . . . .	15
3.2 Anticorpos Antiplaquetares . . . . .	16
3.3 Opções Terapêuticas . . . . .	17



## Lista de Acrónimos

ALT	Alanina aminotransferase
ANAs	Anticorpos Antinucleares
AST	Aspartato aminotransferase
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
Cr	Creatinina
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
EF	Exame físico
ESP	Esfregaço de sangue periférico
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama glutamil transpeptidase
GP	Glicoproteína
HC	História clínica
IgIV	Imunoglobulina humana
IL	Interleucina
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
PTI	Trombocitopenia Imune Primária
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana



# Capítulo 1

## Introdução

As plaquetas constituem uma primeira linha de defesa contra a hemorragia e são responsáveis pela hemostase primária, nomeadamente nos processos de adesão e agregação plaquetária. [1] [2] Estes componentes sanguíneos são fundamentais para manter a integridade vascular, calculando-se que são precisas aproximadamente  $7-8 \times 10^9$  /L plaquetas para manter a hemostase dos vasos. [3]

As plaquetas são produzidas na medula óssea através dos megacariócitos e a sua produção é regulada por citocinas e quimiocinas como, por exemplo, a IL6. O maior estimulador da trombopoiese é a trombopoietina, hormona que é produzida no fígado e, em menor grau, nos rins. A função da trombopoietina é promover a proliferação e a maturação de megacariócitos. [1]

A contagem normal das plaquetas oscila entre os 150 e os  $450 \times 10^9$  /L. Apenas dois terços das plaquetas produzidas na medula óssea se encontram na circulação sanguínea, sendo que as restantes se encontram no baço, por um processo de sequestração fisiológica. [2] O tempo médio de vida das plaquetas é de 7 a 10 dias, mas este valor pode ser mais curto se houver destruição aumentada. [1]

A trombocitopenia é definida como uma contagem de plaquetas inferior a  $150 \times 10^9$  /L. [4] É considerada moderada quando o valor se situa entre 70 e  $150 \times 10^9$  /L e com plaquetas abaixo de  $20 \times 10^9$  /L é considerada grave. [1]

Os mecanismos que podem levar a uma redução do número de plaquetas consistem em: diminuição da produção, aumento do consumo ou sequestração das plaquetas, como se pode observar mais detalhadamente na tabela 1.1 [4].

A trombocitopenia é um achado frequente na população geral. Muitas vezes o diagnóstico é incidental devido, em parte, ao número elevado de hemogramas realizados. Por esta razão, muitas vezes a etiologia não é aparente e o diagnóstico tem de ser investigado. [4] Existem mais de 200 doenças que podem cursar com trombocitopenia, o que obriga a estruturar o estudo diagnóstico. [2] Assim, na história clínica, deve ser questionado a presença de hematomas, petéquias, erupções cutâneas, febre, infeções ou qualquer tipo de discrasia hemorrágica. Deve também obter-se informação sobre medicação, imunizações, viagens recentes, existência de tumores, transplante de órgãos, história de transfusões e outros antecedentes pessoais e familiares. [1] [4] Os episódios de discrasias hemorrágicas secundárias à trombocitopenia podem ser diversos, tais como epistáxis, menorragia, hemorragia prolongada após procedimentos invasivos, gengivorragias, hemoptises, hematúria ou hemorragias do trato gastro-intestinal, como hematemeses, rectorragias e melenas. [4]

### 1.1 Trombocitopenia Imune Primária

A trombocitopenia imune primária (PTI), anteriormente conhecida por púrpura trombocitopénica idiopática, é uma doença auto-imune adquirida. [5]

Esta doença é caracterizada por uma contagem plaquetar diminuída (inferior a  $100 \times 10^9$  /L)

Tabela 1.1: Etiologias da Trombocitopenia [4]

Diminuição da produção	Aumento do consumo	Sequestração/outras
Falência medular: anemia aplás-tica, hemoglobinúria paroxística no-urna, síndrome de Shwachman-Diamond	Destrução aloimune: pós-transfusão neonatal, pós-transplantação	Hábitos etílicos crônicos
Supressão medular: medicação, quimioterapia ou radiação	Síndromes auto-imunes: PTI, sín-drome anti-fosfolipídica, LES, sar-coidose	Trombocitopenia dilucional: hemor-ragia, perfusão excessiva de crista-lóides
Hábitos etílicos crônicos	Coagulação intravascular dissemi-nada	Trombocitopenia gestacional
Macrotrombocitopenias congénitas: síndrome de Alport, síndrome de Bernard-Soulier, anemia de Fanconi, Pseudo Doença de von Willebrand, síndrome de Wiskott-Aldrich	Trombocitopenia induzida por fár-macos	Hiperesplenismo
Infeção: citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, VHC, VIH, parvovírus B19, rubéola	Trombocitopenia induzida por hepa-rina	Doença hepática crónica
Síndromes mielodisplásicas	Púrpura trombocitopénica trombó-tica, síndrome hemolítica urémica	Pseudotrombocitopenia
Infiltração neoplásica da medula	Infeção: Citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, VHC, VIH, parvovírus B19, rubéola	Embolia pulmonar
Deficiências nutricionais: vitamina B12 e ácido fólico	Destrução mecânica: válvula aór-tica, válvula mecânica, bypass ex-tracorporal	Hipertensão pulmonar
	Pré-eclâmpsia/Síndrome HELLP	

na ausência de outras alterações analíticas. [6] Em relação à sua duração, a PTI pode ser definida como recém-diagnosticada (inferior a 3 meses), persistente (de 3 a 12 meses depois do diagnóstico) ou crônica (quando a sua duração excede os 12 meses). [7] Em adultos é frequentemente uma doença crônica, podendo chegar aos 80% dos casos, com um curso insidioso e sem remissão espontânea na maioria das vezes. [6] [8] [9]

A maioria dos adultos com trombocitopenia imune (cerca de 80%) têm a forma primária da doença, ou seja, PTI. Por sua vez, a trombocitopenia auto-imune, que ocorre no curso de outras doenças, designa-se por trombocitopenia imune secundária. A maioria destes casos trata-se de infecções, outras doenças auto-imunes ou tumores hematológicos, justificando em parte os extensos exames exigidos para o diagnóstico. [6] [8]

### 1.1.1 Epidemiologia

A incidência anual no adulto varia bastante, mas estima-se em cerca de 3,3/100 000 por ano, com uma prevalência de 9,5 por 100 000 adultos, em publicações mais recentes. [8]

Existem poucos estudos que abordem a epidemiologia da PTI, por vezes com resultados contraditórios e com importantes diferenças étnicas e regionais. Ainda assim, no adulto parecem existir dois picos de incidência: no adulto jovem e no idoso. [8]. Dois estudos franceses obtiveram médias de idade ao diagnóstico de 48 e 65 anos. [10] [11] Existe uma predileção em doentes do sexo feminino em adultos mais jovens que deixa de existir à medida que a idade avança, com uma prevalência praticamente igual entre homens e mulheres na população mais idosa. [8] É, no entanto, difícil quantificar a relação entre homens e mulheres. Alguns estudos apontam para rácios entre 1:1,2-3 [12] [13][14] [15], sempre com predominância do sexo feminino.

### 1.1.2 Fisiopatologia

Inicialmente considerou-se que a diminuição da contagem das plaquetas era o resultado de uma destruição plaquetar aumentada [9], no entanto, há cada vez mais evidência de que também ocorre diminuição da produção de plaquetas na medula óssea. [16]

Em relação à destruição periférica das plaquetas, pensa-se que esta seja maioritariamente mediada por auto-anticorpos. A maioria destes são direcionados aos epítomos da glicoproteína (GP) IIb-IIIa ou GPIb-IX presentes na membrana plaquetar. [9]

Em relação à diminuição de produção de plaquetas nos doentes com PTI, persistem ainda dúvidas sobre qual o mecanismo envolvido. Alguns estudos tentaram relacionar os níveis de trombopoietina com a produção medular de plaquetas. [16] Apesar de resultados contraditórios, alguns autores defendem que os doentes com PTI têm níveis de trombopoietina diminuídos, ou pouco aumentados, [6] [16] pois a massa de megacariócitos é normal, com um grande número de plaquetas a chegar à circulação, mas com um tempo médio de vida diminuído. Por outro lado, a exploração da medula óssea de doentes com PTI revelou macrófagos a rodear megacariócitos com imagens de fagocitose. Este achado sugere que existe também uma toxicidade celular mediada por anticorpos a causar dano na produção de plaquetas, pois os megacariócitos expressam GPIIb/IIIa e GPIb/IX e também são alvos dos anticorpos antiplaquetares. [6]

Linfócitos T citotóxicos podem também desempenhar um papel na PTI a vários níveis. [16] Estes linfócitos podem ser responsáveis por lisar as plaquetas, podem causar dano nos megacariócitos e acumular-se na medula óssea, danificando a produção de plaquetas. [8]

Não se sabe ao certo qual a contribuição relativa de cada um destes fatores descritos na patogénese da PTI em cada indivíduo. [16]

Alguns estudos parecem ainda apontar para o facto de que a população com PTI parece ter um maior risco de tromboembolismo depois do diagnóstico. [8]

### 1.1.3 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da PTI consistem em graus variáveis de hemorragias mucocutâneas [16], que podem dividir-se em hemorragias "secas" ou "húmidas". Nas hemorragias secas incluem-se as equimoses e petéquias. As hemorragias húmidas podem variar desde gengivorragias, epistáxis, hemorragia gastrointestinal, entre outras e são potencialmente mais graves. [17]

As manifestações clínicas costumam aparecer apenas com contagens de plaquetas abaixo de  $50 \times 10^9/L$  [16], sendo que os indivíduos com um número superior habitualmente são assintomáticos. Com uma contagem inferior a  $30 \times 10^9/L$  pode ocorrer hemorragia com trauma mínimo, enquanto que, com uma contagem inferior a  $10 \times 10^9/L$ , pode ocorrer hemorragia espontânea. As hemorragias espontâneas podem ocorrer nas mucosas, pele, pulmões, trato gastrointestinal, sistema nervoso central e trato génito-urinário. [1] Uma das complicações mais grave é a hemorragia intracraniana, com uma incidência nos doentes com PTI de aproximadamente 1,5%. [3]

No entanto, os sintomas são muito variáveis entre doentes, mesmo para as mesmas contagens de plaquetas. [3]

### 1.1.4 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O diagnóstico de PTI é de exclusão e requer que todos os exames realizados sejam normais, com a exceção da contagem de plaquetas, que se encontra diminuída de forma isolada. [5] [7] [16] Desta forma, o diagnóstico é um passo fundamental na abordagem do doente com trombocitopenia.

Na abordagem da PTI, o estudo pode incluir diversos exames, como por exemplo: história clínica, exame físico, hemograma, esfregaço de sangue periférico, estudo da coagulação, doseamento de imunoglobulinas, teste de Coombs direto, estudo da função renal, hepática e tiroideia, anticorpos antinucleares, antifosfolipídicos e antitiroideus, anticoagulante lúpico, serologias virais, ecografia abdominal, mielograma e medição dos níveis de trombopoietina. Podem ainda ser considerados outros exames direcionados aos achados obtidos em cada doente.

Para orientar o estudo diagnóstico foram publicadas várias recomendações internacionais. [5] [7]

Quanto ao diagnóstico diferencial, todos os exames que fazem parte do estudo diagnóstico têm o objetivo de excluir causas secundárias de trombocitopenia. A seguir discrimina-se em maior detalhe alguns exames frequentemente pedidos.

#### 1.1.4.1 História clínica e exame físico

A história clínica e o exame físico devem tentar identificar causas secundárias de trombocitopenia e avaliar a presença de discrasias hemorrágicas. [7]

É importante questionar os hábitos nutricionais e etílicos do doente para excluir eventuais défices vitamínicos, ou outros. [4]

Toda a medicação deve ser revista, com especial atenção para fármacos que possam causar trombocitopenia, alterações da função plaquetar ou discrasias hemorrágicas, como antiagre-

gantes, anticoagulantes (por exemplo heparina), antibióticos beta-lactâmicos, nitratos, bloqueadores beta, antidepressivos tricíclicos, inibidores selectivos de recaptção da serotonina, entre outros, não esquecendo a terapêutica com citostáticos e a radioterapia. [2] Os casos de transfusão maciça ou perfusão excessiva de cristalóides devem também ser identificados. [4]

Sintomas concomitantes, como febre ou perda de peso, indicam uma problema subjacente como infecção, VIH, LES ou doença linfoproliferativa. [18]

No caso de uma mulher, deve-se excluir uma gravidez ou síndrome de HELLP. [4]

No exame físico, uma esplenomegalia, hepatomegalia ou adenomegalias podem sugerir causas alternativas. [4] [18]

#### **1.1.4.2 Hemograma**

O hemograma costuma ser normal, com exceção da trombocitopenia. Pode ainda haver ocasionalmente uma anemia microcítica ou um déficit de ferro, no caso de ocorrerem discrasias hemorrágicas significativas. [5] [7]

Para se considerar o diagnóstico de PTI, a trombocitopenia tem de ser inferior a  $100 \times 10^9/L$  por, principalmente, duas razões. Em primeiro lugar um estudo demonstrou que doentes com contagens de plaquetas entre 100 e  $150 \times 10^9/L$  tinham apenas 6,9% de probabilidade de agravar a trombocitopenia num período de 10 anos. Por outro lado, em algumas etnias, a contagem normal de plaquetas pode-se situar entre 100 e  $150 \times 10^9/L$ . [7]

Além da exceção referida da anemia por déficit de ferro, achados de bicitopenia ou pancitopenia podem levar a considerar aplasia medular, síndrome mielodisplásica, entre outros. Os casos de leucocitose ou linfocitose obrigam a excluir infecção, leucemias ou linfomas [2]

#### **1.1.4.3 Esfregaço de sangue periférico**

O esfregaço de sangue periférico é essencial para excluir pseudotrombocitopenia que ocorre por aglutinação *in vitro* das plaquetas e que pode estar presente em cerca de 2% dos doentes que se apresentam com trombocitopenia no hemograma. [2]

Na PTI, as plaquetas podem ter um volume plaquetar médio ligeiramente aumentado, mas a deteção de plaquetas excessivamente grandes, agranulares ou muito pequenas deve alertar para a existência de outras patologias. [5]

#### **1.1.4.4 Estudo da coagulação**

O estudo da coagulação permite avaliar o risco hemorrágico e excluir doenças da coagulação, como a doença de Von Willebrand, síndrome anti-fosfolipídica, coagulação vascular disseminada, entre outras. [4]

#### **1.1.4.5 Estudo da função renal e hepática**

Estão normalmente incluídos no estudo da função renal e hepática os seguintes exames: ureia, creatinina, gama glutamil transpeptidase (GGT), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e bilirrubina total.

A ureia e a creatinina avaliam a função renal, tentando excluir a presença de lesão renal. Doentes com aumento sérico da ureia, especialmente aqueles que fazem diálise, podem desenvolver trombocitopenia. Além disso, como os rins também produzem trombopoietina, nos

casos de insuficiência renal crónica, pode haver uma diminuição de produção de plaquetas, por diminuição de produção de trombopoietina. [1]

Quanto aos restantes, pretende-se fazer uma avaliação da função hepática do doente. Isto é importante, pois a trombocitopenia ocorre na doença hepática crónica e cirrose. [1] [2]

#### 1.1.4.6 Anticorpos Antinucleares

Apesar de estar indicado o estudo dos anticorpos antinucleares, com vista à exclusão de uma causa secundária auto-imune, 40% dos doentes com PTI têm anticorpos antinucleares ou antifosfolipídicos positivos sem uma condição auto-imune subjacente. [4] É importante nestes casos realizar uma história clínica pormenorizada para tentar excluir uma possível doença do tecido conjuntivo.

#### 1.1.4.7 Serologias virais

Algumas infeções causam supressão da medula óssea, sendo importante descartá-las na presença de trombocitopenia. [1] No estudo diagnóstico é, normalmente, recomendado testar o VIH, a VHB e a VHC. A história clínica e exame objetivo podem sugerir outras hipóteses, como infeção por Epstein Barr ou citomegalovírus, que devem, nestes casos, ser também excluídas.

A trombocitopenia relacionada com VIH ou VHC pode ser clinicamente indistinguível da PTI e pode ocorrer vários anos antes dos doentes desenvolverem outros sintomas. O controlo dessas infeções pode resultar em remissão hematológica completa. [18]

#### 1.1.4.8 Ecografia abdominal

A ecografia abdominal é importante para detetar alterações anatómicas, excluir doença hepática (em conjunto com o estudo da função hepática já referido), cavernoma da porta ou hiperesplenismo, que são potenciais causas de trombocitopenia. [4]

#### 1.1.4.9 *Helicobacter pylori*

O *Helicobacter pylori* é uma das infeções que pode causar trombocitopenia secundária [4] e a erradicação desta infeção resulta, por vezes, em resolução da trombocitopenia. [7]

No entanto, o despiste do *Helicobacter pylori* é controverso, não sendo sugerido em todas as recomendações internacionais. [7]

#### 1.1.4.10 Estudo de medula óssea

O estudo de medula óssea, através de mielograma ou, menos frequentemente, biópsia medular, tem o objetivo de excluir uma hipoprodução medular ou trombopoiese ineficaz, que pode estar presente em patologias, como a síndrome mielodisplásica, aplasia medular, leucemias, linfomas, metástases, etc. [2]

Apesar disto, a maioria das *guidelines* não recomenda este estudo, devendo apenas ser realizado em doentes refratários, quando existam achados atípicos no sangue periférico e antes de realizar uma esplenectomia. [5] A realização deste exame por idade superior a 60 anos não é consensual, principalmente quando os outros exames do estudo diagnóstico não apresentem alterações. [5] [7]

#### 1.1.4.11 Anticorpos Antiplaquetares

O estudo de anticorpos antiplaquetares não está indicado pela Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia nem pela American Society of Hematology. [5] [7] Apesar disto, quando o teste é positivo, sugere fortemente o diagnóstico de PTI ou de outras doenças onde possa ocorrer trombocitopenia auto-imune, como doenças vasculares do colagénio ou doenças linfoproliferativas. [9] Um teste negativo não permite excluir a presença de PTI. [9] A pesquisa de anticorpos antiplaquetares por ensaio direto tem uma sensibilidade estimada de 49 a 66 % e uma especificidade de 78 a 92 %. O valor preditivo positivo é de 80 a 83 %. [19] O anticorpo mais frequente é o auto-anticorpo contra GPIIb/IIIa. [9] A presença de anticorpos antiplaquetares foi associada com um maior risco de trombose. [8]

#### 1.1.5 Tratamento

Os objetivos principais do tratamento na PTI são reverter ou evitar hemorragia e manter contagens de plaquetas superiores a  $20-30 \times 10^9/L$ . [5]

O tratamento da PTI deve ser individualizado, tendo em conta a presença e a gravidade das discrasias hemorrágicas, a rapidez pretendida do aumento das plaquetas e os possíveis efeitos secundários de cada opção terapêutica. [7]

Assim, de uma forma geral, o tratamento é apenas recomendado em casos de trombocitopenia grave (inferior a  $20-30 \times 10^9/L$ ) e/ou na presença de discrasias hemorrágicas ativas. [5]

Para o caso de procedimentos médicos, existem recomendações específicas e lineares quanto ao valor mínimo de plaquetas recomendadas, como se pode observar na tabela 1.2

Tabela 1.2: Recomendações de valores de plaquetas para procedimentos médicos [20]

Procedimentos dentários	$\geq 10 \times 10^9/L$
Extrações dentárias	$\geq 30 \times 10^9/L$
Bloqueio regional dentário	$\geq 30 \times 10^9/L$
Cirurgia minor	$\geq 50 \times 10^9/L$
Cirurgia major	$\geq 80 \times 10^9/L$

No caso da trombocitopenia imune secundária, o tratamento baseia-se no tratamento da doença subjacente. [8]

Quanto ao tratamento de primeira linha na PTI, este consiste em corticoterapia em alta dose (prednisolona na dose de 1 mg/kg ou dexametasona). São recomendados cursos mais longos de, por exemplo, 21 dias no caso da prednisolona, seguido de uma diminuição gradual. À corticoterapia pode ser adicionada Imunoglobulina humana (IgIV), na dose de 1 g/kg, quando se pretendem resultados mais rápidos. [7]

O uso de anti-RhD pode também ser considerado em doentes não esplenectomizados e que sejam Rh positivos, por exemplo, no caso dos corticoides estarem contra-indicados.

Para os doentes refratários ao tratamento de primeira linha ou que tenham uma recaída da PTI, o tratamento de segunda linha não se encontra bem definido. Dependendo de características e preferências individuais pode consistir em: esplenectomia, agonistas dos recetores da trombopoietina ou uso do anticorpo anti-CD20 (rituximab). [7] Devem ser tidos em conta os efeitos secundários de cada terapêutica, nomeadamente, a possibilidade de choque séptico ou infeção por *Streptococcus pneumoniae* na esplenectomia, fibrose medular, hepatotoxicidade ou aumento do risco trombótico nos agonistas dos recetores da trombopoietina e a imunossupressão

significativa e a toxicidade com o uso de rituximab. Em última linha terapêutica, considera-se normalmente o uso de imunossuppressores.

#### 1.1.5.1 Tratamento de emergência

Em doentes com discrasias hemorrágicas ou trombocitopenia graves, pode ser urgente iniciar tratamento para aumentar as contagens de plaquetas. O tratamento deve ser semelhante ao tratamento recomendado em primeira linha, consistindo em corticoides em altas doses aos quais se pode adicionar IgIV, dado que os efeitos dos corticoides demoram 2 a 5 dias a surgir. [3]

As transfusões de concentrados de plaquetas podem aumentar de forma imediata o número de plaquetas em circulação, mas os efeitos são de curta duração: apenas de alguns minutos a algumas horas. Por essa razão, as transfusões de concentrados de plaquetas devem ser reservadas para doentes com hemorragias graves ameaçadoras de vida. [3]

#### 1.1.6 Prognóstico

Não existem muitos dados sobre a história natural da PTI. O prognóstico desta doença é maioritariamente determinado pelo risco de hemorragia espontânea associado a contagens diminuídas de plaquetas. [21] Pensa-se que a doença tem um curso relativamente benigno, mesmo com trombocitopenia grave. [22] Apesar disto, um estudo realizado por Cohen *et al.* [21] concluiu que doentes com PTI com valores de plaquetas persistentemente baixos podem ter um mau prognóstico.

A American Society of Hematology estimou que o risco de hemorragia fatal era de aproximadamente 5% ao longo da vida do doente. [21] É, por isso, importante conseguir identificar doentes que estejam em maior risco de morbilidade ou mortalidade. [22] Para esse efeito existem preditores de hemorragia grave que podem ser úteis para estratificar doentes. Estes preditores são: uma trombocitopenia grave (inferior a  $10\text{-}20 \times 10^9 /\text{L}$ ), uma hemorragia *minor* prévia e a idade avançada. Estes fatores devem ser tidos em conta também para a escolha do tipo tratamento e da sua agressividade. [3]

## 1.2 Trombocitopenia na Gravidez

A trombocitopenia moderada é relativamente frequente durante a gravidez e geralmente não tem consequências para a grávida nem para o feto. Apesar disto, a trombocitopenia também pode resultar de várias condições patológicas que requerem uma monitorização mais apertada e, possivelmente, tratamento. Estudos revelaram que a presença de trombocitopenia (plaquetas inferiores a  $150 \times 10^9 /\text{L}$ ) no final da gravidez está presente em cerca de 6,6 a 11,6% dos casos. Se for considerado um valor inferior a  $100 \times 10^9 /\text{L}$ , a prevalência diminui para 1% das gravidezes. [23]

### 1.2.1 Trombocitopenia gestacional

A trombocitopenia gestacional corresponde a cerca de 70 a 80% dos casos de trombocitopenia na gravidez. Ocorre normalmente desde o meio do segundo até ao terceiro trimestre e a patogenia não é clara. Foi especulado que a trombocitopenia que pode resultar de vários mecanismos, como a hemodiluição e uma destruição acelerada das plaquetas. A trombocitopenia é geralmente ligeira a moderada e aproximadamente dois terços dos casos têm contagens de

plaquetas entre  $130-150 \times 10^9/L$ . Apesar de não existirem limiares definidos, quanto mais baixa a contagem plaquetar menos provável o diagnóstico. Para além disso, a grávida com história passada de trombocitopenia (exceto durante uma gravidez prévia) levanta a suspeita de outro diagnóstico.

O diagnóstico é de exclusão, já que não existem testes laboratoriais que o possam confirmar.

A trombocitopenia resolve normalmente de forma espontânea dentro de um a dois meses depois do parto e o recém-nascido não deverá ter trombocitopenia. [23]

### 1.2.2 PTI na gravidez

A PTI é a segunda causa mais comum de trombocitopenia isolada na gravidez. É responsável por cerca de 3% das mulheres que têm trombocitopenia no momento do parto. Distinguir a PTI da trombocitopenia gestacional pode ser problemático, principalmente se não houver hemogramas prévios à gravidez. Isto porque ambas são diagnósticos de exclusão. Apesar disto, existem alguns dados sugestivos de PTI: valores inferiores a  $100 \times 10^9/L$  desde o início da gravidez e diminuição progressiva das plaquetas à medida que a gestação progride. [23]

### 1.2.3 Diagnóstico

Os exames laboratoriais indicados a realizar na gravidez para esclarecimento do diagnóstico são semelhantes aos que já foram referidos em 1.1.4. [23]

### 1.2.4 Monitorização

Não existem evidências científicas para a frequência de monitorização das plaquetas nas grávidas com trombocitopenia. No caso da trombocitopenia gestacional, é aconselhado realizar esta monitorização no mesmo momento dos outros procedimentos de rotina pré-natais. Se o diagnóstico é de PTI ou é incerto, as plaquetas devem ser verificadas a cada duas a quatro semanas, dependendo da estabilidade dos valores. Se as plaquetas estiverem abaixo de  $80 \times 10^9/L$  depois da 34ª semana de gestação, deve-se monitorizar todas as semanas. [23]

### 1.2.5 Tratamento

A presença de trombocitopenia gestacional não altera a gestão da gravidez. Na PTI, mas em grávidas sem hemorragias e plaquetas superiores a  $30 \times 10^9/L$ , não será necessário tratamento até que o parto seja iminente. Se a trombocitopenia for grave ou aumentar o risco de complicações associadas à anestesia epidural ou geral, recomenda-se administrar 10 mg de prednisona uma vez por dia, 10 dias antes da data estimada do parto. [23]

A PTI pode ser tratada no primeiro e segundo trimestres quando a doente tem hemorragias, as plaquetas estão inferiores a  $30 \times 10^9/L$  ou estão programados procedimentos que requerem contagens plaquetares mais elevadas. [23]

A primeira linha de tratamento consiste em prednisona ou prednisolona em baixa dose (10 mg diários) que são ajustados consoante a evolução das contagens de plaquetas. Apesar de ser relativamente segura na gravidez, a prednisona induzir hiperglicemia e aumento de peso, exacerbar a hipertensão e contribuir para um mau desfecho da gravidez. Se as plaquetas não aumentarem o suficiente ou os efeitos secundários não forem tolerados, pode ser usado a IgIV na dose de 1g/kg um vez ou dividida por duas vezes, em monoterapia ou combinada com prednisona. Imunoglobulina anti-RhD não é recomendada devido a possível hemólise e anemia. Se o

tratamento de primeira linha não for eficaz, pode ser necessário recorrer a uma segunda linha de tratamento. A segunda linha de tratamento deve ser individualizada, pois muitos fármacos imunossupressores podem não ser seguros na gravidez ou há pouca experiência na sua utilização. [23]

### 1.3 Objectivos

Os objetivos deste estudo são caracterizar clínica e laboratorialmente doentes adultos com PTI diagnosticada, seguidos de janeiro de 2008 a dezembro de 2016 no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB). Além disso, pretende-se medir a adequação técnico-científica na abordagem diagnóstica e terapêutica e perceber se o diagnóstico e o tratamento da PTI cumprem as *guidelines* internacionais, com vista a aumentar a qualidade dos cuidados prestados, uniformizando-os e melhorando-os continuamente.

### 1.4 Hipóteses a testar

Foram propostas as seguintes hipóteses a testar no estudo:

- Os profissionais de saúde do CHUCB cumprem as recomendações internacionais para o diagnóstico de PTI;
- os profissionais de saúde do CHUCB cumprem as recomendações internacionais para o início de tratamento e para o tratamento de primeira linha recomendado.

# Capítulo 2

## Materiais e Métodos

Para se realizar este estudo retrospectivo observacional, foram, em primeiro lugar, consultadas duas *guidelines* sobre PTI da autoria da *American Society of Hematology* [7] e da *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia* [5], a partir das quais se definiram critérios diagnósticos e terapêuticos na abordagem do doente com trombocitopenia.

Considerou-se que o estudo diagnóstico do doente deve incluir, obrigatoriamente: história clínica e exame físico, hemograma completo, esfregaço de sangue periférico, estudo da coagulação (aPTT e TP), estudo da função hepática e renal (GGT, AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina total, ureia e creatinina), anticorpos antinucleares (ANAs), serologias virais, nomeadamente para Vírus Hepatite B (VHB), Vírus Hepatite C, (VHC) e Vírus Imunodeficiência Humana (VIH) e ecografia abdominal.

Foram também considerados no estudo: a pesquisa de *Helicobacter pylori*, a realização de mielograma e a pesquisa de anticorpos antiplaquetares, embora não sejam necessários para o diagnóstico.

De seguida, consultaram-se os processos de doentes com PTI que foram acompanhados no CHUCB entre 2008 e 2016. Foram excluídos os doentes nas seguintes condições:

- idade inferior a 18 anos;
- contagens de plaquetas superiores a  $100 \times 10^9/L$ ;
- presença de outras citopenias além da trombocitopenia, exceto anemia ferropénica no caso de esta poder estar relacionada com hemorragias mucocutâneas;
- alterações medulares, como por exemplo sugestivas de mielodisplasia, avaliadas através de medulograma ou a biópsia medular;
- trombocitopenia secundária, resultante de infeções ativas, fármacos, tumores, hepatopatia, hiperesplenismo, patologia auto-imune, entre outras;
- alterações nos exames realizados durante o estudo diagnóstico, exceto se os ANAs forem positivos, na ausência de manifestações clínicas ou diagnóstico de uma doença do tecido conjuntivo;
- trombocitopenia resolvida após a erradicação da infeção por *Helicobacter pylori*;
- doentes sem qualquer tipo de estudo efetuado relativamente à trombocitopenia ou com perda de *follow-up*.

Também baseado nas *guidelines* foi definido que o tratamento deve ser iniciado apenas na presença de discrasias hemorrágicas ativas ou se a contagem de plaquetas for inferior a  $20-30 \times 10^9/L$ . Para a realização com segurança de determinadas cirurgias, atos minimamente invasivos ou partos, podem ser necessários contagens mais elevadas de plaquetas. Quanto ao tratamento de primeira linha, é aceite que pode incluir corticoterapia (Prednisolona ou Dexametasona) em altas doses, associada ou não a Imunoglobulina humana (IgIV).

Constituída a amostra do estudo, foram recolhidos os dados clínicos e laboratoriais através da consulta de processos clínicos. Avaliou-se a concordância entre a prática clínica do CHUCB e os critérios definidos, baseados nas recomendações internacionais, em relação ao diagnóstico e ao tratamento.

## **2.1 Análises Estatística**

Os dados foram recolhidos e analisados no Software Microsoft Excel de 2016.

## **2.2 Autorizações**

O projeto de investigação teve autorização do Gabinete de Investigação e Inovação do CHUCB a 08 de outubro de 2017.

# Capítulo 3

## Resultados

A amostra obtida para o estudo foi composta por 52 doentes. O rácio entre homens e mulheres (M:F) foi de 1:1,9 e as respetivas percentagens podem ser observadas na figura 3.1.

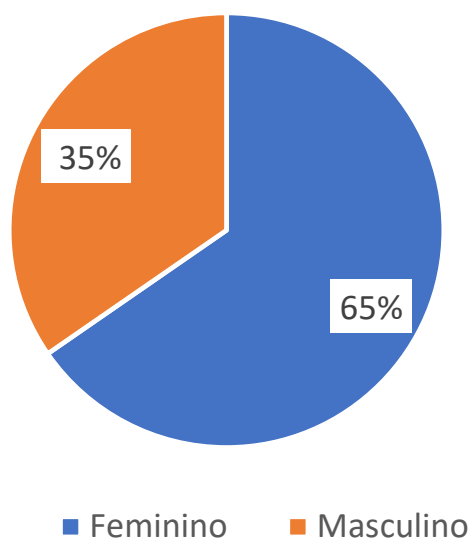


Figura 3.1: Distribuição por sexo

Relativamente à idade ao diagnóstico, obteve-se uma mediana de 55 anos com um mínimo de 18 e um máximo de 94 anos. Para analisar a distribuição por idades, dividiu-se a amostra em 4 grupos etários (Figura 3.2).

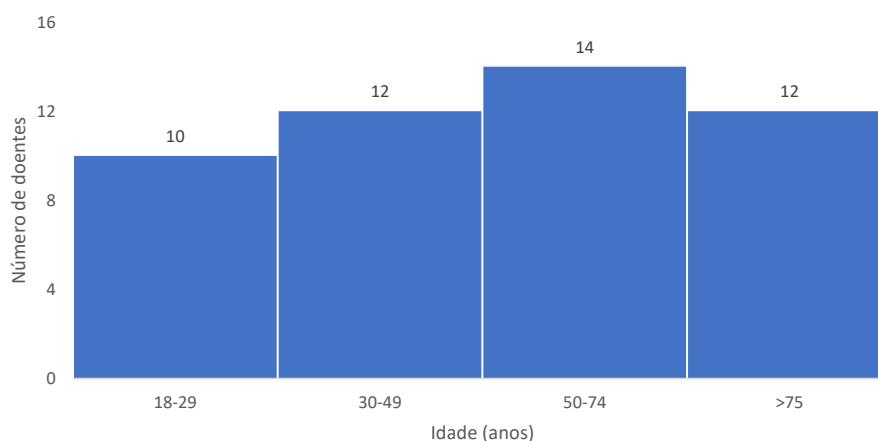


Figura 3.2: Distribuição Etária

A contagem mediana de plaquetas ao diagnóstico foi de  $48,5 \times 10^9/L$  variando entre  $2 \times 10^9/L$  e  $100 \times 10^9/L$  plaquetas. Classificaram-se os doentes com trombocitopenia grave (inferior

a  $30 \times 10^9/L$ ), trombocitopenia moderada (entre 30 e  $70^9/L$ ) e trombocitopenia ligeira (superior a  $70 \times 10^9/L$ ) e obteve-se a figura 3.3.

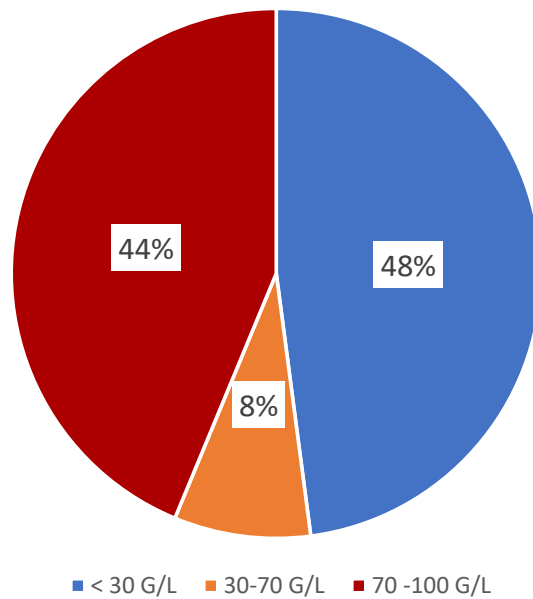


Figura 3.3: Número de Plaquetas ao Diagnóstico

Segundo a figura 3.3 quase 50% dos doentes no momento do diagnóstico se apresentava com uma trombocitopenia grave e 44% apresentava uma trombocitopenia ligeira, acima dos  $70 \times 10^9/L$ .

As manifestações clínicas ao diagnóstico foram agrupadas consoante o doente estava assintomático, apresentava hemorragias húmidas, secas ou ambas e obteve-se a figura 3.4.

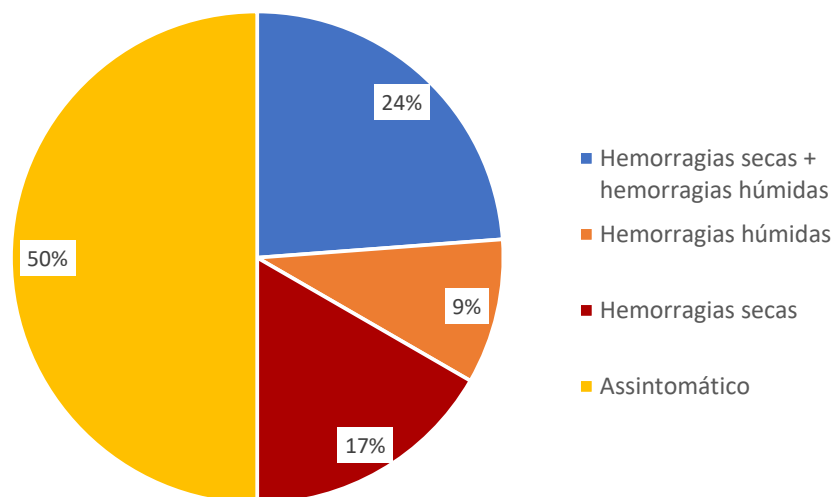


Figura 3.4: Manifestações Clínicas ao Diagnóstico

Foi ainda medido o tempo de seguimento de cada doente desde o diagnóstico até ao último contacto com o CHUCB. Obteve-se uma mediana de 1857,5 dias de seguimento, o que se traduz em, aproximadamente, 5 anos. O seguimento mais curto foi de 20 dias e o mais longo de cerca de 16 anos.

Na maioria dos doentes, 88% dos casos, houve uma evolução crónica, ou seja, com duração superior a 12 meses. Nos restantes casos, a PTI foi persistente.

No momento da recolha de dados, a mediana de idades dos doentes era de 55 anos, com um mínimo de 21 e um máximo de 91 anos. 11 doentes tinham falecido, com uma idade mediana de 84 anos, um máximo de 95 e um mínimo de 76 anos. As suas causas de morte foram agrupadas na tabela 3.1.

Tabela 3.1: Causas de morte

Causas de Morte	Número de casos
Infeção/choque séptico	6
Oclusão/sub-oclusão intestinal	2
Recidiva tumoral	1
Lesão renal aguda	1
Desconhecido	1

Nenhuma das causas de morte se relacionou com eventos hemorrágicos. A maioria dos doentes faleceu de complicações relacionadas com processos infecciosos, 3 deles no contexto de infeções respiratórias. Um doente faleceu por recidiva tumoral de um Linfoma não Hodgkin.

### 3.1 Diagnóstico

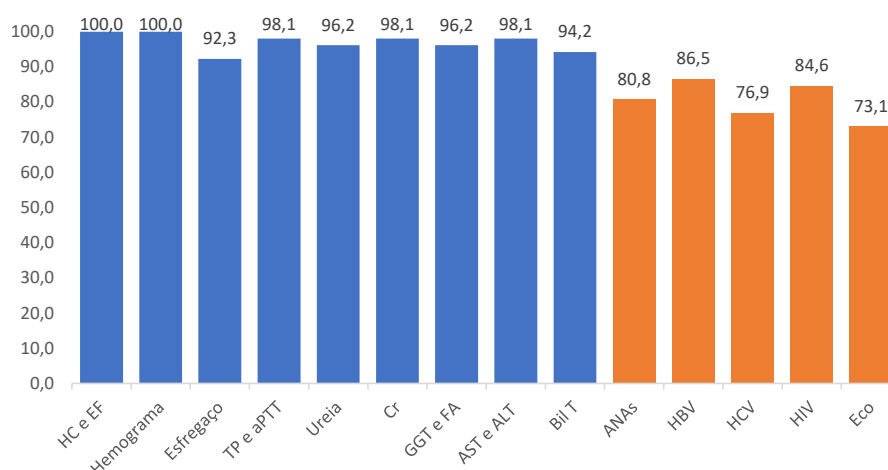


Figura 3.5: Exames realizados para o diagnóstico na amostra (%)

Na figura 3.5, pode-se observar a percentagem de exames que foram realizados para o diagnóstico em toda a amostra. A maioria dos exames foi realizada na quase totalidade da amostra, com percentagens acima dos 90%, como hemograma, esfregaço de sangue periférico, história clínica e exame físico, estudo da coagulação e estudo da função hepática e renal. No entanto, outros exames como as serologias virais, os ANAs e a ecografia abdominal ficaram aquém dessa percentagem.

Na sua totalidade, as recomendações para o diagnóstico foram cumpridas em 56% da amostra. Isto significa que apenas em cerca de metade dos doentes o estudo diagnóstico realizado foi considerado completo para tentar excluir outras possíveis causas de trombocitopenia.

Os anticorpos antiplaquetares foram pesquisados em 28 doentes (54%) e foram positivos em 7 (25%) casos. A caracterização dos anticorpos encontra-se discriminada na tabela 3.2

O mielograma foi realizado em 16 doentes (31%), em 6 casos (37,5%), teve resultado normal;

Tabela 3.2: Anticorpos Antiplaquetares

Anticorpos	(n)
GP IIb/IIIa e GP Ia/IIa	2
GP Ia/IIa	2
GP IV	1
Não discriminado	2

em 5 casos (31,25%), o resultado foi compatível com destruição plaquetar periférica, nomeadamente hiperplasia megacariocítica sem atipias; e em 5 casos (31,25%), foi inconclusivo.

A serologia para o *Helicobacter pylori* foi realizada em 31 doentes (60%) e positiva em 9 (29%). Em todos estes casos foi realizado erradicação por antibioterapia que não melhorou a trombocitopenia existente.

### 3.2 Tratamento

O tratamento de primeira linha para a trombocitopenia foi realizado em 33 doentes, o que corresponde a 67% da amostra.

As razões que justificaram o início de tratamento estão discriminadas na figura 3.6.

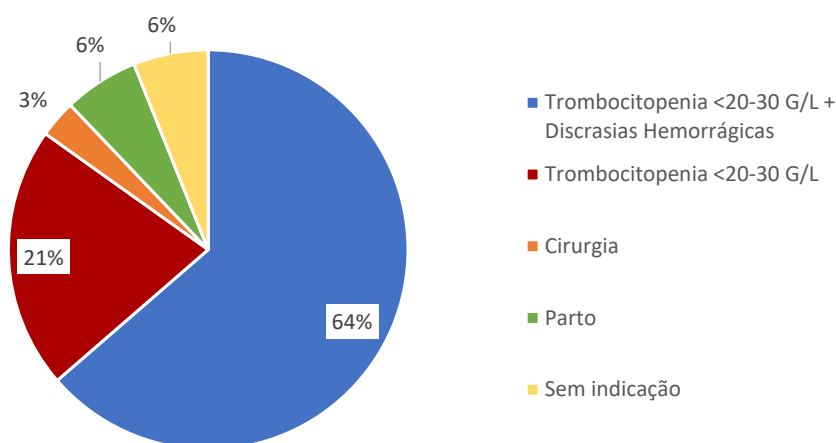


Figura 3.6: Razões para iniciar Tratamento

Segundo a figura 3.6, percebemos que a indicação mais frequente para iniciar tratamento foi a coexistência de trombocitopenia grave (inferior a  $20-30 \times 10^9 /L$ ) com discrasias hemorrágicas. Nenhum doente iniciou tratamento apenas por hemorragias. Um doente fez tratamento para preparação de cirurgia (timpanomastoidectomia) e duas doentes fizeram tratamento para preparação para o parto. Em ambos os casos, o parto foi distócico por cesariana. Apenas dois doentes não cumpriram critérios formais para iniciar tratamento.

Por outro lado, todos os doentes mantidos em vigilância não tinham critério para iniciar tratamento.

As várias opções terapêuticas de primeira linha encontram-se enumeradas na tabela 3.3.

Segundo esta última, 21 doentes foram tratados apenas com corticoides e 11 doentes com uma combinação de corticoides e IgIV. Um doente fez IgIV isolada (em contexto de preparação para parto) e outro doente realizou anti-RhD.

Tabela 3.3: Opções Terapêuticas

Corticoides	21
Corticoides + IgIV	11
IgIV	1
anti-RhD	1

Os doentes que cumpriram corticoterapia foram classificados consoante a sua resposta em 3 grupos: respondedor, respondedor mas intolerante e não respondedor (cf. 3.7).

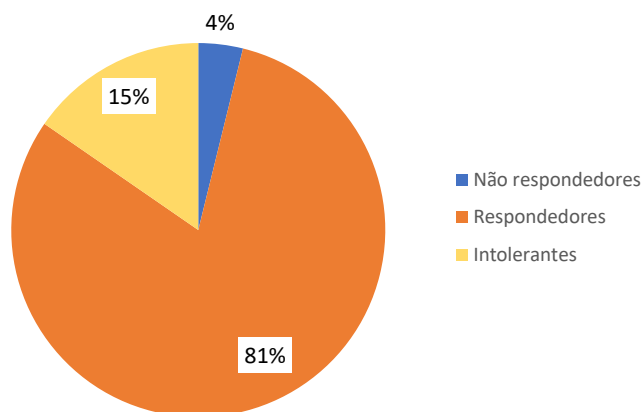


Figura 3.7: Tipo de resposta aos Corticoides

Apenas 4% dos doentes tratados com corticoides não obteve resposta com este fármaco. A maioria dos casos respondeu à administração de corticoides, com um aumento das contagens das plaquetas e resolução das discrasias hemorrágicas. 4 doentes (15%) tiveram intolerância à administração do fármaco, por efeitos secundários do mesmo ou por co-morbilidades prévias como, por exemplo, diabetes mellitus.



# Capítulo 4

## Discussão

A epidemiologia da PTI tem sido pouco abordada em estudos clínicos e, por vezes, com resultados discordantes. Não existem trabalhos epidemiológicos em Portugal, o que dificulta qualquer avaliação comparativa, pois existem diferenças quanto à PTI que parecem depender da região geográfica e da etnia. Apesar disto, os dados epidemiológicos obtidos com a amostra deste estudo parecem aproximar-se da literatura internacional publicada.

Segundo estudos franceses, a PTI parece apresentar um predomínio do sexo feminino e idade ao diagnóstico entre os 48 e os 65 anos. [10] [11] Nesta amostra, há um claro predomínio de doentes do sexo feminino que pode estar relacionado com a mediana de idades encontrada, pois em adultos mais jovens parece haver um maior número de doentes do sexo feminino. [6] A distribuição por idade é bastante homogénea entre os grupos etários, não se observando os dois picos esperados. A dimensão reduzida da amostra não nos permite interpretar esta diferença observada.

Como seria de esperar, os doentes com plaquetas mais baixas têm um quadro clínico associado com manifestações clínicas mais graves. Assim, cerca de metade dos doentes apresentou-se com uma trombocitopenia grave e também cerca de metade tinha discrasias hemorrágicas no momento do diagnóstico. Na ausência de outras co-morbilidades, as manifestações clínicas aumentam em proporção indireta com a contagem de plaquetas. É importante ainda ter em conta que 14 doentes tinham discrasias “húmidas” ao diagnóstico. Segundo a literatura, este subgrupo tem potencialmente pior prognóstico, do que os 7 doentes com discrasias “secas”. [17] No entanto, devido ao tamanho da amostra não nos foi possível avaliar esta relação. Nas trombocitopenias ligeiras a moderadas, na ausência de manifestações clínicas, o diagnóstico pode ter sido o resultado de um achado em análises pedidas por outro motivo. Isto é bastante comum nos dias de hoje devido a certos meios complementares de diagnóstico, como o hemograma, que são pedidos por um grande número de situações.

Quanto à duração da doença, obteve-se uma percentagem de 88% de doentes com PTI considerada crónica. Este valor está de acordo com o que é relatado em estudos internacionais, onde se situa por volta dos 80%. [6] [8] [9] Este facto explica porque se obteve uma mediana de seguimento tão elevada no estudo. Desde o diagnóstico até ao último contacto com o CHUCB, a mediana de seguimento da amostra apresenta um valor bastante elevado de 5 anos. Como a maioria dos doentes teve uma PTI crónica, o seguimento tem uma duração maior do que nos casos persistentes.

Os doentes falecidos tinham uma mediana de idades de 84 anos (76-95), sendo todos idosos. Nenhuma morte se relacionou com a PTI ou outro processo hemorrágico ativo, sendo a causa de morte mais frequente as infeções. A associação entre a PTI e as infeções como causa de morte já tinha sido evidenciado pelo estudo de Portielje *et al.* [24] com resultados comparáveis. Podem existir diversas razões para este facto: os episódios infecciosos são frequentes na população idosa, podendo ser mais graves ou originar mais complicações nesta faixa etária, devido às co-morbilidades muitas vezes associadas. Por outro lado, foi sugerido que os doentes com PTI têm mais propensão à infeção pela própria etiologia da doença. Doentes com contagens de plaquetas mais baixas parecem ter mais risco para infeções. Ainda não está completamente esclarecida

a explicação para este facto, mas parece que as plaquetas podem modular a resposta inata e adaptativa do sistema imunitário, limitando o crescimento bacteriano, influenciando o recrutamento dos leucócitos e as suas funções, influenciando a resposta das citocinas e a ativação do endotélio vascular e sistema de coagulação. [25] Finalmente, deve também ter-se em conta o tratamento na PTI, que pode ter impacto no desenvolvimento de infeções. A corticoterapia, a terapêutica com rituximab e/ou outros imunossuppressores assim como a esplenectomia aumentam a suscetibilidade para infeções mais graves, como por exemplo, infeções por microorganismos capsulados, como *Streptococcus pneumoniae*. [24]

## 4.1 Diagnóstico

Quanto ao estudo diagnóstico, na globalidade da amostra, existem algumas considerações a fazer.

Em primeiro lugar, é importante considerar o esfregaço de sangue periférico. Apesar de ser um exame que foi pedido em 92,3% da amostra, é fundamental que seja pedido em todos os doentes com trombocitopenia, pois deve ser o primeiro passo na abordagem diagnóstica. Este exame exclui ou confirma casos de pseudotrombocitopenia, que ocorre devido à agregação de plaquetas *in vitro* ou adesão a leucócitos, quando o sangue é recolhido em tubos com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). [2] Aquando da realização do hemograma, a agregação das plaquetas leva a contagens falsamente diminuídas e a sua deteção passa pela observação de uma amostra de sangue através do microscópio. O hemograma deve ser depois repetido usando um anticoagulante diferente, como a heparina ou o citrato de sódio, para se obterem contagens mais fidedignas de plaquetas. Esta situação não tem significado clínico, no entanto, pode estar presente em cerca de 15 a 30% dos casos que se apresentam como trombocitopenia isolada. [1] [4] No caso de se confirmar a trombocitopenia, o esfregaço de sangue periférico é também útil para detetar alterações morfológicas dos componentes sanguíneos, que podem sugerir outras etiologias. Exemplos destas situações são achados de plaquetas gigantes que podem ser encontrados em alguns casos de trombocitopenias hereditárias, neutrófilos com granulações tóxicas em doentes infetados, linfócitos atípicos em infeções virais, blastos sugerindo leucemia aguda, esquizócitos em anemias hemolíticas microangiopáticas, dacriócitos (eritrócitos em forma de lágrima) ou eritrócitos nucleados na suspeita de mielofibrose ou mielodisplasia, entre outros. [2]

Considerando os exames pedidos para o estudo diagnóstico da PTI, podemos dividi-los em dois grupos: exames pedidos com muita frequência (>90%) e exames menos pedidos. O segundo grupo inclui exames como os anticorpos antinucleares, as serologias virais e a ecografia abdominal, que é fundamental que estejam incluídos no estudo diagnóstico de PTI. Os ANAs permitem excluir uma doença do tecido conjuntivo. No entanto, existem doentes com PTI e ANAs positivos, o que significa que a sua positividade não exclui a doença. [4] Por outro lado, a trombocitopenia pode ser a única manifestação analítica de uma doença do tecido conjuntivo. Assim, é preciso uma alta suspeita clínica, além de uma história clínica detalhada, para diagnosticar este grupo de doenças. Quanto às serologias virais, a sua inclusão é importante no estudo diagnóstico de uma trombocitopenia, pois as infeções por VHB, VHC e VIH podem desenvolver vários anos antes de os doentes manifestarem sintomas (considerando principalmente a sua forma crónica). [18] Assim, a primeira manifestação da infeção pode ser na forma de trombocitopenia. No caso das serologias serem positivas, o tratamento específico dirigido à infeção é instituído mais precocemente, antes de surgirem outras alterações analíticas ou sintomas da doença. No caso da

ecografia abdominal, esta também é fundamental pelo seu potencial de exclusão de diversas causas de trombocitopenia, como hiperesplenismo, hepatopatia ou alterações anatómicas, que podem não ser evidentes no estudo analítico e que têm também uma abordagem terapêutica diferente.

Existem várias hipóteses para estes exames serem requisitados menos vezes, que podem ser relacionadas ou não com o conhecimento médico. Uma explicação pode ser, obviamente, a possível falta de conhecimento sobre a própria doença, sobre as doenças que podem cursar com trombocitopenia ou ainda sobre a totalidade de exames que devem compor o estudo diagnóstico. O quadro clínico singelo que caracteriza a trombocitopenia pode ser problemático na abordagem diagnóstica, pois não levanta suspeição para qualquer doença. Esta carência de sintomas, com exceção das discrasias hemorrágicas quando a trombocitopenia já é mais grave, torna também difícil fundamentar ou descartar hipóteses diagnósticas como infecções virais, doenças do tecido conjuntivo, tumores hematológicos, entre outras. No caso da ecografia abdominal, a sua realização pode ter sido diminuída por falta de recursos humanos da instituição, podendo não se conseguir marcações em tempo útil, atrasando o estudo diagnóstico.

Se, por um lado, alguns dos exames que são recomendados para o diagnóstico não foram sempre pedidos, por outro lado, há exames que não necessitam de ser efetuados, mas que foram pedidos. Os anticorpos anti-plaquetares foram pedidos em 54% dos casos, mas foram positivos em apenas 25% dos doentes. A distribuição destes foi bastante homogênea, existindo ainda 2 casos em que o mesmo doente tem positividade para 2 anticorpos diferentes (GP IIb/IIIa e GP Ia/IIa). A literatura refere que o anticorpo mais frequente é o anticorpo contra GP IIb/IIIa [9]. Na amostra, não foi possível observar este predomínio, provavelmente devido à dimensão reduzida da amostra e, mais concretamente, da amostra com anticorpos positivos. As recomendações internacionais não incluem este exame como parte do estudo diagnóstico. Trata-se de um exame que, no caso de ser positivo, confirma o diagnóstico, mas no caso de ser negativo não o exclui, ou seja, é bastante específico, mas não sensível, não sendo assim uma mais valia na abordagem diagnóstica da PTI.

Nesta amostra, o mielograma foi realizado em 16 casos, sendo os resultados normais (37,5%), alterações compatíveis com destruição periférica (31,25%) ou ainda inconclusivo (31,25%), achado semelhante com o estudo de Jubelirer e Harpold [26]. Neste estudo, doentes com PTI considerada típica foram sujeitos a mielograma. Em nenhum destes doentes os achados do mielograma sugeriram outro diagnóstico. Uma história clínica detalhada, exame físico e os exames complementares já descritos parecem ser suficientes para estabelecer o diagnóstico, se os seus achados forem compatíveis com PTI. [7] [20] Assim, o mielograma não deve ser feito por rotina e está apenas recomendado no caso de haver achados incompatíveis, tais como existência de febre, dores ósseas ou articulares, anormalidades ósseas, exantema não petequial, linfadenopatia, alterações noutras linhagens sanguíneas, trombocitopenia hereditária, entre outras. [27]

Do mesmo modo, a erradicação do *Helicobacter pylori* ocupa um papel controverso na população com PTI. Para a decisão de pesquisa e também da realização de tratamento de erradicação devem-se ter em conta as realidades regionais de incidência e prevalência da infeção, testando preferencialmente em regiões com prevalência elevada, [8] conjugando também com os possíveis sinais e sintomas que possam existir no doente. Em alternativa, como sugerido por Provan *et al.* o despiste pode ser feito em doentes refratários [20]. De qualquer das formas, é importante testar os doentes cuja terapia de erradicação possa ser aplicada caso o resultado seja positivo. [7]

Analisando a percentagem da amostra que cumpriu a totalidade do estudo diagnóstico, percebemos que é apenas um pouco superior a 50%. Este é um valor que carece de melhoria para

garantir uma maior uniformização e qualidade na abordagem diagnóstica e para garantir que se excluam as possíveis causas de trombocitopenia secundária, que têm uma abordagem diferente, nomeadamente no tratamento. Assim, estes resultados devem gerar uma introspeção interna na busca das dificuldades inerentes a este problema. Estas podem surgir por diversas razões e para a sua resolução sugere-se uma constante atualização de conhecimentos relativamente a esta temática e criação de protocolos consensuais tipo *check-list* que sejam de fácil aplicação perante um doente que se apresente com trombocitopenia e ajudem a orientar o estudo diagnóstico.

## 4.2 Tratamento

O tratamento de primeira linha foi realizado em mais de metade dos casos, o que pode traduzir doentes com trombocitopenia grave à apresentação ou doentes com contagens mais elevadas no momento do diagnóstico, mas cujas contagens de plaquetas diminuíram ao longo do decurso da doença.

As indicações terapêuticas foram realizadas de forma mais uniforme e consensual, cumprindo as recomendações internacionais, com apenas 6% de doentes que não apresentaram critérios formais para iniciar tratamento de primeira linha. Todos os outros doentes cumpriram as recomendações, sendo que na maioria dos casos a indicação para tratar ocorreu por uma combinação de trombocitopenia grave com discrasias hemorrágicas. Este facto é facilmente explicável, porque, a partir de contagens de plaquetas inferiores a  $50 \times 10^9/L$ , podem ocorrer manifestações clínicas. Assim, quando se consideram os doentes com trombocitopenia grave, é expectável que tenham também discrasias hemorrágicas. Os doentes que têm apenas trombocitopenia grave sem discrasias têm uma menor representação na amostra (21% dos casos). Além disso, nenhum doente iniciou tratamento apenas por discrasias hemorrágicas sem ter, simultaneamente, trombocitopenia grave.

As situações particulares, como a preparação para cirurgia e parto também foram respeitadas.

Como tratamento de primeira linha, foram administrados corticoides em 32 casos. Em 11 casos, houve ainda combinação com IgIV.

Deve-se comentar ainda duas situações particulares. Em primeiro lugar, um doente que fez tratamento apenas com IgIV, o que não é habitual, pois recomenda-se que a IgIV seja administrada em combinação com corticoides. Em segundo lugar, apesar de normalmente não ser opção para tratamento de primeira linha, a imunoglobulina anti-RhD pode também ser considerada em alguns casos particulares que cumpram certos requisitos: doentes não esplectomizados e que sejam RhD positivos.

A taxa de resposta dos corticoides foi muito elevada (96%). No *follow-up* imediato destes doentes, ocorreu apenas uma perda de resposta. 15% dos doentes foram intolerantes aos corticoides, que apesar de expectável, dado o grande número de possíveis efeitos secundários destes fármacos em altas doses, não foi muito elevado. Estes podem ser graves e limitantes, principalmente em doentes mais idosos e com outras co-morbilidades, prejudicando a continuidade da terapêutica. Efeitos secundários como hiperglicemia, hipertensão, alterações digestivas, alterações neuropsiquiátricas, osteoporose e imunossupressão podem levar à necessidade de interrupção deste fármaco.

Finalmente, todos os doentes que foram mantidos em vigilância, 33% (n=17) da amostra, não tinham critérios para iniciar tratamento, o que reflete uma boa aplicação das recomendações

internacionais. Muitos doentes que têm o diagnóstico de PTI, não têm critérios para iniciar tratamento e é importante diferenciar estas situações para evitar o tratamento excessivo e os efeitos secundários que daí podem advir. Para além disso, o objetivo do tratamento da PTI é resolver ou evitar a hemorragia e não normalizar a trombocitopenia.

### 4.3 Limitações do estudo

Como limitações do estudo há a salientar, em primeiro lugar, a metodologia, pelo facto de ser retrospectivo. Este tipo de estudos têm diversas desvantagens como a possibilidade de maiores vieses, dificuldades com os dados registados, pois estes ficam dependentes do registo médico, resultando, por vezes, em falta das informações relevantes e, por outro lado, pode ainda haver perda de *follow-up* dos doentes.

Foi ainda limitação a dimensão reduzida da amostra, o que impediu qualquer comparação estatística dos resultados. Qualquer estudo no âmbito da PTI arrisca-se a obter amostras pequenas, pois a sua incidência é baixa. Para o futuro, seria importante estudar uma amostra maior e isto poderia passar, por exemplo, por alargar o estudo a outras regiões, realizando estudos multicêntricos, tentando desta forma ultrapassar o problema da incidência baixa desta patologia.

Teria também sido pertinente caracterizar mais em detalhe o doente com PTI, incluindo o *follow-up* dos doentes, os números de recaídas e os tratamentos subsequentes. No entanto, estes últimos parâmetros foram mais difíceis de obter e de organizar devido à complexidade na evolução do doente crónico com PTI, mas que pode ser alvo de estudos adicionais em trabalhos futuros.

Finalmente, as recomendações internacionais usadas para este trabalho, apesar de serem as mais recentes, datam de 2011. Assim, estas poderão não refletir dados, estudos e conhecimentos mais atuais. Do mesmo modo, ainda não existem recomendações diagnósticas e terapêuticas portuguesas, adaptadas à realidade do nosso país.



# Capítulo 5

## Conclusão e perspectivas futuras

Este trabalho tentou fazer a ligação entre consensos internacionais e a prática clínica diária, com o objetivo de melhorar a qualidade dos cuidados prestados.

As características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais da amostra do estudo foram bastante concordantes com estudos internacionais, mas o seu pequeno tamanho foi uma limitação.

Através deste estudo observacional, foram evidenciadas as dificuldades do exercício médico na abordagem da PTI, sendo esta doença um desafio clínico pelo seu diagnóstico de exclusão.

Para trabalhos futuros sugere-se alargar a colaboração com outros serviços, por exemplo, de Medicina Interna e com outros hospitais, de forma a realizar ações de formação sobre PTI e elaborar de forma consensual um protocolo do tipo *check-list* para a abordagem diagnóstica do doente com trombocitopenia. De seguida, sugere-se a repetição do estudo, desta vez de forma prospetiva, de forma a avaliar se houve uma melhoria na realização do diagnóstico.

Relativamente ao tratamento, salienta-se uma boa aplicação das recomendações internacionais e boas respostas com o tratamento de primeira linha, cujas taxas de resposta são elevadas.



## Bibliografía

- [1] E. M. Greenberg and E. S. Kaled, "Thrombocytopenia," *Critical Care Nursing Clinics of North America*, vol. 25, no. 4, pp. 421-434, 2013. 1, 4, 6, 20
- [2] M. Izak and J. Bussel, "Management of thrombocytopenia," *F1000Prime Reports*, vol. 6, no. June, 2014. 1, 5, 6, 20
- [3] D. M. Arnold, "Bleeding complications in immune thrombocytopenia," *ASH Education Program Book*, pp. 237-242, 2015. 1, 4, 8
- [4] R. L. Gauer and M. M. Braun, "Thrombocytopenia," *American Family Physician*, vol. 85, no. 6, pp. 613-622, 2012. 1, 2, 4, 5, 6, 20
- [5] M. Á. Sanz, V. Vicente García, A. Fernández, M. F. López, C. Grande, I. Jarque, R. Martínez, M. E. Mingot, E. Monteagudo, J. M. Ribera, and D. Valcárcel, "Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria," *Medicina Clínica*, vol. 138, no. 6, pp. 261.e1-261.e17, mar 2012. 1, 4, 5, 6, 7, 11
- [6] S. Audia, M. Mahévas, M. Samson, B. Godeau, and B. Bonnotte, "Pathogenesis of immune thrombocytopenia," *Autoimmunity Reviews*, vol. 16, no. 6, pp. 620-632, 2017. 3, 19
- [7] C. Neunert, W. Lim, M. Crowther, A. Cohen, L. Solberg Jr, and M. Crowther, "The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia," *Blood Journal*, vol. 117, no. 16, pp. 4190-4207, 2011. 3, 4, 5, 6, 7, 11, 21
- [8] M. P. Lambert and T. B. Gernsheimer, "Clinical updates in adult immune thrombocytopenia," *Blood*, vol. 129, no. 21, pp. 2829-2835, 2017. 3, 4, 7, 19, 21
- [9] R. McMillan, "Antiplatelet Antibodies in Chronic Adult Immune Thrombocytopenic Purpura: Assays and Epitopes," *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, vol. 25, no. SUPPL. 1, pp. 57-61, 2003. 3, 7, 19, 21
- [10] L. Grimaldi-Bensouda, C. Nordon, M. Michel, J. F. Viallard, D. Adoue, N. Magy-Bertrand, J. M. Durand, P. Quittet, O. Fain, B. Bonnotte, A. S. Morin, N. Morel, N. Costedoat-Chalumeau, B. Pan-Petes, M. Khellaf, A. Perlat, K. Sacre, F. Lefrere, L. Abenhaim, and B. Godeau, "Immune thrombocytopenia in adults: A prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome," *Haematologica*, vol. 101, no. 9, pp. 1039-1045, 2016. 3, 19
- [11] G. Moulis, J. Germain, T. Comont, N. Brun, C. Dingremont, B. Castel, S. Arista, L. Sailler, M. Lapeyre-Mestre, O. Beyne-Rauzy, B. Godeau, and D. Adoue, "Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort," *American Journal of Hematology*, vol. 92, no. 6, pp. 493-500, 2017. 3, 19
- [12] M. Michel, "Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients." *European journal of haematology. Supplementum*, vol. 82, no. 71, pp. 3-7, 2009. 3
- [13] T. Gernsheimer, "Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura," *European Journal of Haematology*, vol. 80, no. SUPPL. 69, pp. 3-8, 2008. 3

- [14] F. PF and S. JB, "The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura." *Current Opinion in Hematology*, vol. 14, no. 5, pp. 515-519 5p, 2007. 3
- [15] J. Pruemer, "Epidemiology, pathophysiology, and initial management of chronic immune thrombocytopenic purpura," *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 66, no. 2\_Supplement\_2, pp. S4-S10, 2009. 3
- [16] D. Nugent, R. McMillan, J. L. Nichol, and S. J. Slichter, "Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: Increased platelet destruction and/or decreased platelet production," pp. 585-596, 2009. 3, 4
- [17] W. Crosby, "Wet Purpura , Dry Purpura," *JAMA*, vol. 232, pp. 744, 745, 1975. 4, 19
- [18] D. Provan, R. Stasi, A. C. Newland, V. S. Blanchette, P. Bolton-Maggs, J. B. Bussel, B. H. Chong, D. B. Cines, T. B. Gernsheimer, B. Godeau, J. Grainger, I. Greer, B. J. Hunt, P. a. Imbach, G. Lyons, R. McMillan, F. Rodeghiero, M. a. Sanz, M. Tarantino, S. Watson, J. Young, and D. J. Kuter, "International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia," *Blood*, vol. 115, no. 2, pp. 168-186, jan 2010. 5, 6, 20
- [19] D. Cines and V. Blanchette, "Immune Thrombocytopenic Purpura," *The New England journal of medicine*, vol. 346, no. 13, pp. 995-1008, 2002. 7
- [20] D. Provan, A. Newland, D. Norfolk, P. Bolton-Maggs, J. Lilleyman, I. Greer, A. May, M. Murphy, W. Ouwehand, and S. Watson, "Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy," *British Journal of Haematology*, vol. 120, no. 4, pp. 574-596, feb 2003. 7, 21
- [21] Y. C. Cohen, B. Djulbegovic, O. Shamai-Lubovitz, and B. Mozes, "The Bleeding Risk and Natural History of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Patients With Persistent Low Platelet Counts," *Archives of Internal Medicine*, vol. 160, no. 11, p. 1630, 2000. 8
- [22] E. Schattner and J. Bussel, "Mortality in immune thrombocytopenic purpura: Report of seven cases and consideration of prognostic indicators," *American Journal of Hematology*, vol. 46, no. 2, pp. 120-126, 1994. 8
- [23] T. Gernsheimer, A. H. James, and R. Stasi, "How I treat thrombocytopenia in pregnancy," *Blood*, vol. 121, no. 1, pp. 38-47, 2013. 8, 9, 10
- [24] J. E. A. Portielje, "Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura," *Blood*, vol. 97, no. 9, pp. 2549-2554, 2001. 19, 20
- [25] M. Qu, Q. Liu, H.-g. Zhao, J. Peng, H. Ni, M. Hou, and A. J. G. Jansen, "Low platelet count as risk factor for infections in patients with primary immune thrombocytopenia : a retrospective evaluation," *Annals of Hematology*, 2018. 20
- [26] S. J. Jubelirer and R. Harpold, "The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: Case series and literature review," *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 8, no. 1, pp. 73-76, 2002. 21
- [27] S. Nomura, "Advances in diagnosis and treatments for immune thrombocytopenia," pp. 15-22, 2016. 21