

Índice

1. INTRODUÇÃO	3
2. PERSPETIVA HISTÓRICA.....	5
3. EPIDEMIOLOGIA	9
4. ETIOLOGIA	11
4.1. Defeitos de tolerância imunológica	12
4.2. Formas secundárias.....	14
4.2.1. Contexto infeccioso.....	14
4.2.2. Trombocitopenia induzida por fármacos.....	20
4.2.3. Doenças auto-ímmunes	23
4.2.4. Doenças linfoproliferativas	25
5. FISIOPATOLOGIA	26
5.1. Mecanismos auto-ímmunes na PTI.....	26
6. CLÍNICA	31
7. DIAGNÓSTICO	35
7.1. Trombocitopenia em grupos populacionais específicos	39
8. HISTÓRIA NATURAL.....	40
9. TERAPÊUTICA	42
10. CONCLUSÃO	53

11. AGRADECIMENTOS	55
12. ANEXOS	56
13. BIBLIOGRAFIA	57

1. INTRODUÇÃO

A trombocitopenia imune primária (PTI) é um patologia adquirida que afeta adultos e crianças^{1,2}, frequentemente na ausência de precipitantes conhecidos^{3,4}, e que é mediada imunologicamente através de anticorpos anti-plaquetares que aumentam a destruição das plaquetas e diminuem a produção das mesmas.^{3,5-7} Esta entidade pode ter uma apresentação aguda (doença com duração inferior a 3 meses desde o momento do diagnóstico), persistente (duração entre 3 e 12 meses) e crónica (duração superior a 12 meses).^{3,5,6,8-11} O quadro clínico dominante consiste num aumento do risco de hemorragia mucocutânea com diversas manifestações, sendo a púrpura cutânea espontânea a principal.⁵

Segundo o consenso internacional (Conferência de Consenso de Vicenza) reunido em Itália em 2007, a terminologia *púrpura trombocitopénica idiopática*, em uso corrente até à data, foi alterada para “*trombocitopenia imune primária*” (PTI), nomenclatura que irá ser utilizada neste trabalho.^{6,8,12} Este consenso recomendou a utilização do termo “imune”, ao invés de “idiopática”, realçando o papel dos mecanismos imunológicos subjacentes; foi proposto o abandono do termo “púrpura” devido ao facto de nem todos os doentes manifestarem sinais de hemorragia na forma de púrpura.^{6,13,14} O relatório deste consenso estabeleceu um novo limite de contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9 /L$, abaixo do limiar anteriormente utilizado de $150 \times 10^9 /L$.^{6,13}

Na maioria dos casos (80%)^{5,10} esta patologia apresenta-se sob a forma primária ou idiopática, sendo que os restantes casos (20%)^{5,10} podem estar em associação com outras doenças subjacentes.^{3,5-7,10} Estas causas secundárias podem relacionar-se com toxicidade a fármacos, doenças sistémicas (nomeadamente auto-imunes, como o Lúpus

Eritematoso Sistémico), infecções virais (de que são exemplo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana – VIH – e o vírus da Hepatite C – VHC), e doenças linfoproliferativas, entre outras.^{3,5,9,13} É importante realçar dentro desta temática a possível relação entre PTI e a infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), no entanto esta relação não é ainda consensual.¹⁵

Ao longo deste trabalho serão abordadas a epidemiologia, a etiologia (focando as causas secundárias com maior relevância), a fisiopatologia, e a clínica da PTI, apresentando um protocolo simplificado de diagnóstico e tratamento, trabalho que será enquadrado por uma perspetiva histórica da temática explorada.

2. PERSPETIVA HISTÓRICA

Até à descrição funcional das plaquetas em 1881-1882 por Bizzozero, a identificação da PTI enquanto entidade sindrômica foi baseada apenas na presença de púrpura em indivíduos considerados saudáveis.¹⁶

“Púrpura” é uma palavra latina que significa “roxo”, e que deriva do grego *porphyra*, uma alga da classe *Bangiophyceae* que tem como particularidade a produção de um pigmento roxo.⁸ Em Medicina, o termo púrpura refere-se a uma lesão cutânea vermelho-arroxeadas, resultante do sangramento produzindo na hipoderme.⁸

No período Greco-Romano, médicos como Hipócrates e Galeno descreveram a púrpura como um sinal clínico, definindo a doença como “eminências ou manchas associadas a febres pestilentas”.^{12,16} Por volta de 1025 A.D., no tratado “O Cânone da Medicina”, o médico persa Abu Ali al-Hussain Ibn Abdallah Ibn Sina (também conhecido como Avicena) fez uma descrição breve de uma púrpura crônica que poderá corresponder a um diagnóstico de PTI.^{16,17} Por volta do séc. XVI, o termo “púrpura” começou a ser utilizado em associação a diversas doenças, incluindo a febre tifóide.¹⁶ Em 1556, o médico português João Rodrigues, escrevendo sob o pseudônimo Amatus Lusitanus, descreveu, na sua obra-mestra *Curationum Medicinalium Centuria Septem*, um caso clínico caracterizado pelo desenvolvimento de máculas escuras e descargas hemorrágicas, na ausência de febre, com recuperação espontânea.¹⁶ Em 1658, Lazare Rivière (Lazarus Riverus) descreveu a púrpura como manchas roxas ou pontos tipo picada de pulga, sugerindo tratar-se de uma discrasia hemorrágica sistêmica intitulada como “fluidez do sangue” que regride espontaneamente.¹⁶

A primeira descrição clínica de PTI conforme a reconhecemos hoje foi realizada no ano de 1735 pelo médico e poeta alemão Paul Gottlieb Werlhof (Figura 1a),

chamando-lhe "*morbus maculosus haemorrhagicus*".^{7,8,12,16} Werlhof relatou um caso de uma doente do sexo feminino com 16 anos que, sem outro tipo de manifestações, desenvolveu um quadro de sangramento da mucosa nasal e bucal (epistaxis e gengivorragia), associado a volumoso vômito de sangue de cor escura (hematemese) e manchas negro-violáceas nos membros superiores e pescoço (púrpura).^{8,12,16}

Em 1874, William Osler (Figura 1b) descreveu pela primeira vez as plaquetas, considerando-as "massas granulares pálidas que circulam no sangue" e, em 1881, o patologista italiano Giulio Bizzozero (Figura 1c) delineou o seu papel fundamental na hemostase.^{8,12} Na sequência destas descrições, George Hayen propôs pela primeira vez em 1889 a relação entre o défice numérico plaquetar e a PTI, através da contagem das mesmas num indivíduo com manifestações de doença.^{8,12}

Inicialmente foi colocada como hipótese etiológica para a PTI a produção deficitária de plaquetas. Contudo, um estudante de Medicina polaco, Paul Kaznelson (Figura 1d), propôs uma relação com o aumento maciço da destruição de plaquetas no baço.^{8,12,16} Com base nesta hipótese, Kaznelson e o seu orientador Hermann Schloffer, esplenectomizaram uma doente de 36 anos com manifestações de PTI crónica, com resolução semiológica.^{8,16}

William Harrington e James Hollingsworth demonstraram, no seu artigo publicado em 1951, a existência de um fator humoral relacionado com a PTI que era responsável pela destruição das plaquetas.^{8,12,16,18} A experiência de Harrington-Hollingsworth consistiu na transfusão de cerca de 0,5 L de sangue total de uma doente do sexo feminino com púrpura crónica, com 5×10^9 /L na contagem de plaquetas, e cujo grupo sanguíneo era compatível com Harrington, para o próprio Harrington (com 250×10^9 /L plaquetas).^{12,18} Após a transfusão, a contagem plaquetar da doente permaneceu inalterada em 6×10^9 /L, enquanto a contagem de Harrington caiu para 10×10^9 /L,

normalizando no intervalo de uma semana. ^{12,18}No mesmo ano, Evans *et al* sugerem que o fator humoral proposto por Harrington-Hollingsworth é um anticorpo antiplaquetar.⁸

Com a progressiva elucidação da etiopatogenia da PTI, várias opções de tratamento foram sendo propostas. ¹² O pai da Dermatologia, o britânico Robert Willan, prescrevia no século XVIII "ar ambiente ventilado, exercício moderado, uma dieta generosa e a utilização de vinho". ¹² Na sequência da exposição de Kaznelson, a esplenectomia tornou-se o tratamento definitivo da PTI, e assim permaneceu por muitas décadas, sendo ainda uma alternativa terapêutica válida no século XXI. ¹² Outras modalidades terapêuticas foram investigadas, com sucesso variável, incluindo a irradiação do baço, a injeção de veneno de cobra, e a irradiação por lâmpadas de vapor de mercúrio. ¹² Em 1951, o hematologista Maxwell Wintrobe introduziu a terapêutica imunomoduladora com corticosteróides. ^{12,19} A compreensão do papel dos recetores Fc nos macrófagos esplênicos levou à primeira utilização bem-sucedida de imunoglobulina endovenosa (IVIG) por Paul Imbach, na Suíça, em 1981 ^{12,20} e, dois anos mais tarde, em Nova Iorque, James Bussel *et al* propuseram a utilização de imunoglobulina anti-D (Anti-D). ¹²

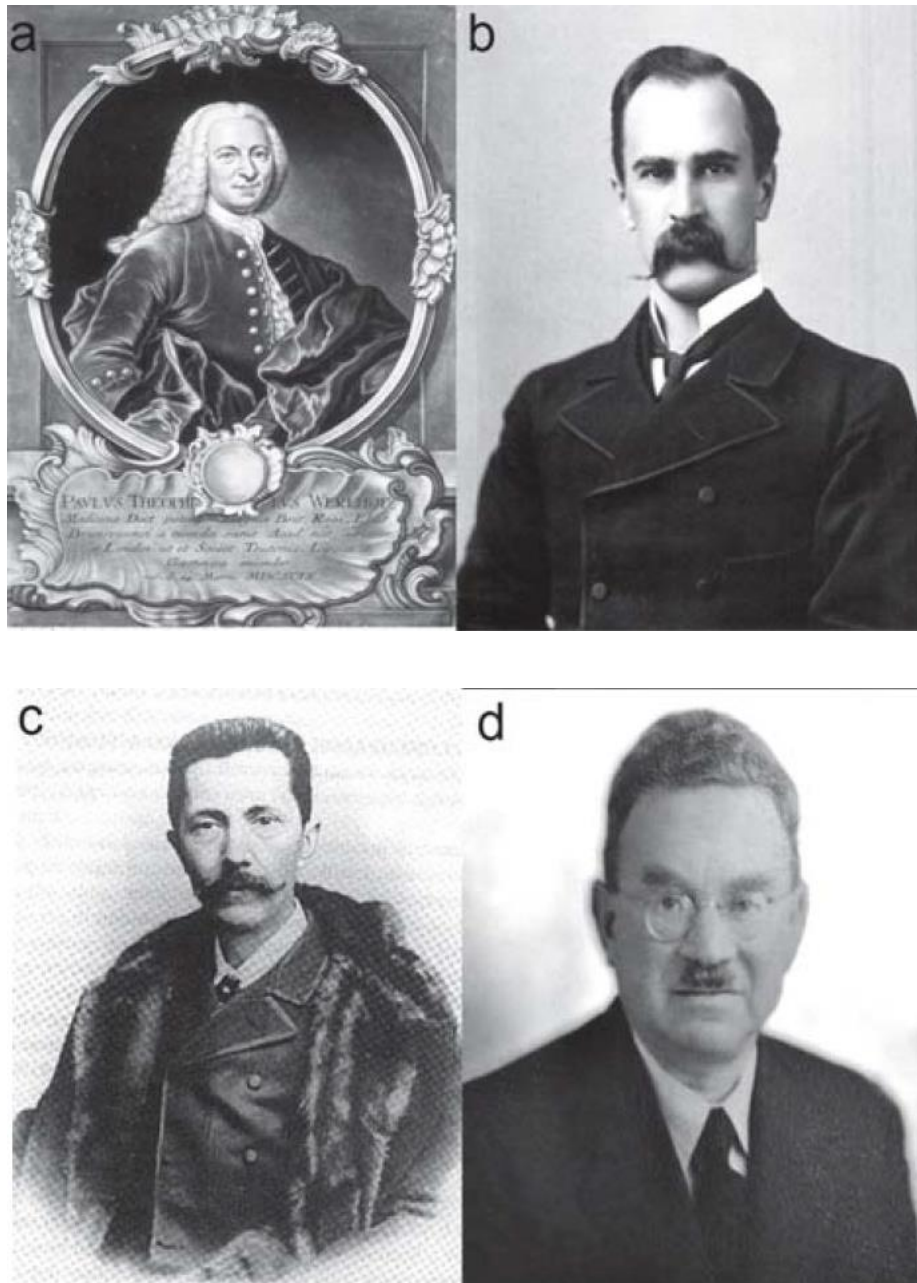


Figura 1: Figuras-chave associadas à evolução do diagnóstico e caracterização da PTI. (a) Werlhof, (b) Osler, (c) Bizzozero, (d) Kaznelson. Estas imagens estão disponíveis no domínio público.

3. EPIDEMIOLOGIA

A trombocitopenia imune primária é frequentemente encontrada na prática clínica

⁴ Estimativas precisas da incidência de PTI são importantes para entender o impacto médico e de saúde pública desta doença ²¹; contudo, não há dados definitivos acerca da sua prevalência e incidência.^{7,22} Com base numa revisão bibliográfica da literatura, George *et al*, no ano de 1995, estimaram uma incidência anual na ordem de 1 a 12 casos/100 000 habitantes/ano, incluindo crianças e adultos.^{7,22} Outra revisão sugere que a incidência de PTI aguda em crianças se encontra entre 1,9 a 6,4 casos/100 000 crianças/ano, ao passo que nos adultos é de 3,3 a 10 casos/100 000 adultos/ano, podendo estes dados não ser generalizáveis a Portugal.²¹

A literatura é consensual na existência de uma predisposição para o género feminino, com um rácio sexo feminino: sexo masculino de 2,6:1; por outro lado, vários estudos apontam para um pico de incidência no adulto jovem e adolescente, entre os 15 e os 40 anos de idade, e uma diminuição da incidência com o aumento da idade.²² A diferença de incidência entre sexos esbate-se nos estratos etários mais avançados e, em pessoas com idade superior a 65 anos, a PTI afeta igualmente ambos os sexos.²³ Relativamente à idade pediátrica, enquanto que alguns autores não identificam diferenças de incidência segundo o sexo, outros sugerem um aumento de incidência em crianças do sexo masculino, apesar de a diferença ser muito pouco significativa.^{9,24} É de notar a semelhança existente entre a distribuição de sexos na PTI e nas restantes doenças auto-imunes (nomeadamente do tecido conjuntivo), considerando que, nestas últimas, o género, um fator geneticamente controlado, é de profunda importância epidemiológica.

²⁵ A título de exemplo, o LES, também enquadrado no grupo de causas secundárias de

PTI, ocorre muito mais frequentemente em mulheres do que em homens, sendo o género feminino considerado o principal fator de risco da doença ²⁵⁻²⁷

O recurso a estudos prospetivos permite aumentar a acurácia epidemiológica na caracterização de uma doença. ²² Num estudo realizado numa região dinamarquesa, durante aproximadamente 23 anos, numa população considerada estável, e utilizando 100×10^9 /L como limite inferior da contagem de plaquetas, foi calculada uma incidência anual de 2,64 por 100 000 pessoas; considerando um limite inferior de 50×10^9 /L, a taxa de incidência foi de 2,25 por 100 000 pessoas por ano. ²² O rácio sexo feminino: sexo masculino encontrado foi de 1,7, valor inferior ao identificado em publicações anteriores. ²² Surpreendentemente, a idade mediana foi de 56 anos.²² Na ausência de dados epidemiológicos específicos para a população portuguesa, ter-se-á de considerar-se que os dados de estudos europeus como o supracitado são os potencialmente mais transponíveis para a nossa população.

4. ETIOLOGIA

Como já estabelecido na **Introdução**, na maioria dos casos (80%), a PTI apresenta-se sob a forma primária, como uma doença auto-imune devida a mecanismos imunológicos específicos, que ocorre na ausência de outras patologias; os restantes casos (20%) ocorrem em associação com outras doenças subjacentes (Figura 2).^{3,5-7,10,11}

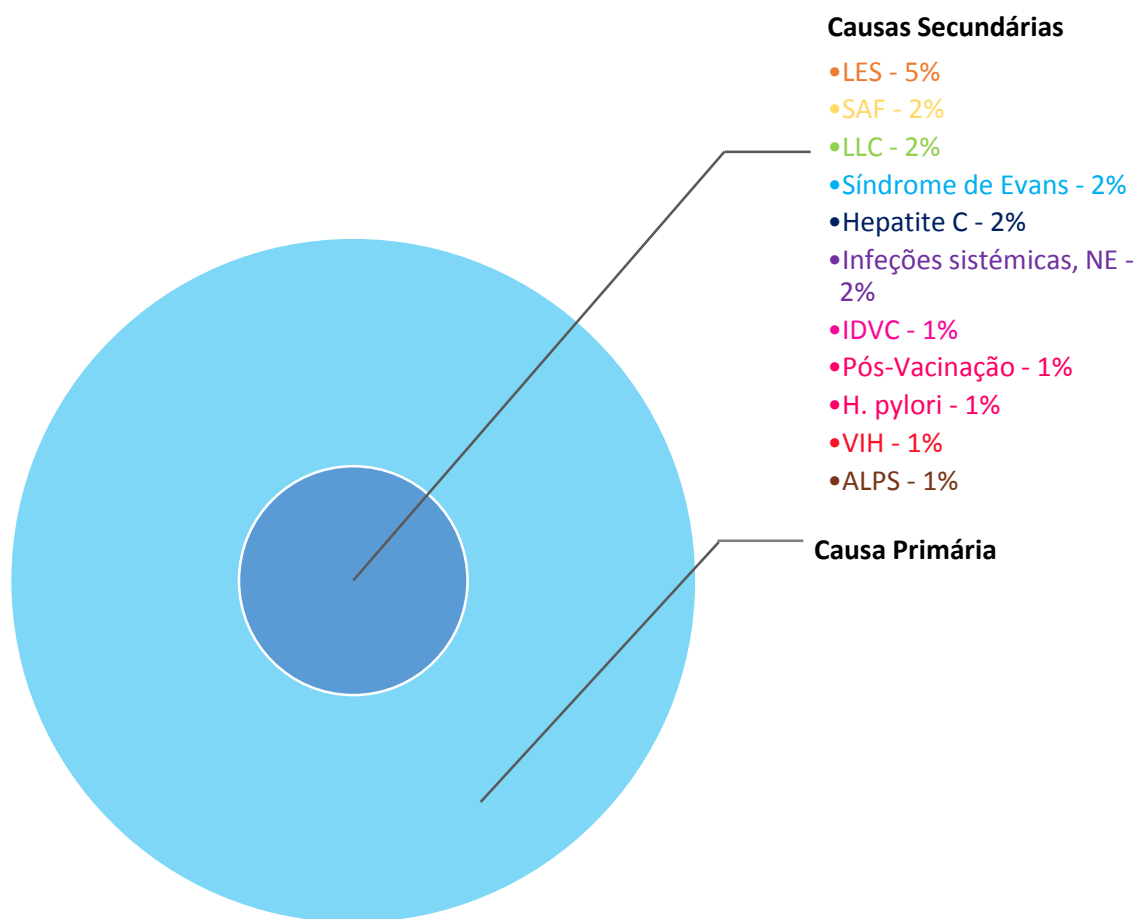


Figura 2: LES – Causas de Trombocitopenia Imune Primária. Lúpus Eritematoso Sistémico; SAF - Síndrome anti-fosfolipídico; LLC - Leucemia linfocítica crónica; IDVC - Imunodeficiência variável comum; ALPS - Síndrome linfoproliferativo auto-imune; VIH - Vírus da imunodeficiência adquirida humano; NE – Não especificadas. Adaptado de *Cines DB, The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009*

As causas secundárias podem relacionar-se com toxicidade a fármacos, doenças sistêmicas (incluindo auto-ímmunes, como no caso do Lúpus Eritematoso Sistémico), infeções virais (de que são exemplo a infeção pelo VIH e o VHC) e bacterianas (como a infeção por *H. pylori*) e doenças linfoproliferativas, entre outras.^{3,5,6}

4.1. Defeitos de tolerância imunológica

Em circunstâncias normais, o sistema imunitário é tolerante aos antígenos endógenos, não exibindo nenhuma resposta imunológica celular ou humoral contra as células e tecidos do organismo (o “*self*”).⁵ Para alcançar este estado, os linfócitos passam por um processo de seleção e apoptose com base na sua auto-reatividade, em diferentes fases da sua maturação.⁵

A produção de auto-anticorpos anti-plaquetares é controlada por linfócitos T auxiliares específicos para as plaquetas, e a perda de tolerância imunológica a auto-antígenos por parte de linfócitos T parece ser uma das bases da desregulação imunitária na PTI.²⁸ Contudo, ainda é pouco claro o que despoleta o processo de perda de tolerância imunológica no desenvolvimento de PTI.⁵

Propõe-se que os defeitos da tolerância imunológica no contexto de PTI secundária possam ser classificados em três categorias (Figura 3):⁵

- 1) Defeitos no desenvolvimento linfocitário precoce ou na medula óssea (defeito de tolerância central);⁵
- 2) Defeitos na diferenciação em linfócitos B periféricos;⁵
- 3) Defeitos de tolerância periférica que surgem no contexto de estimulação imune.⁵

Esta terceira hipótese de que a trombocitopenia na PTI resultaria de defeitos em determinados pontos-chave (*checkpoints*) no desenvolvimento da tolerância imunológica à *self* periférica (e, portanto, defeitos na diferenciação final e específica do linfócito) sugere que a resposta auto-imune será plaqueta-específica, permitindo uma terapia dirigida com vista à eliminação do antígeno causador da estimulação imune; esta maior especificidade relativa do tratamento tornaria mais improvável o desenvolvimento de auto-reatividade ou recaídas. ⁵

Pelo contrário, a primeira hipótese da existência de defeitos centrais no desenvolvimento precoce dos linfócitos tornaria o déficit mais pervasivo, diminuindo a eficácia de uma terapêutica imune dirigida. ⁵

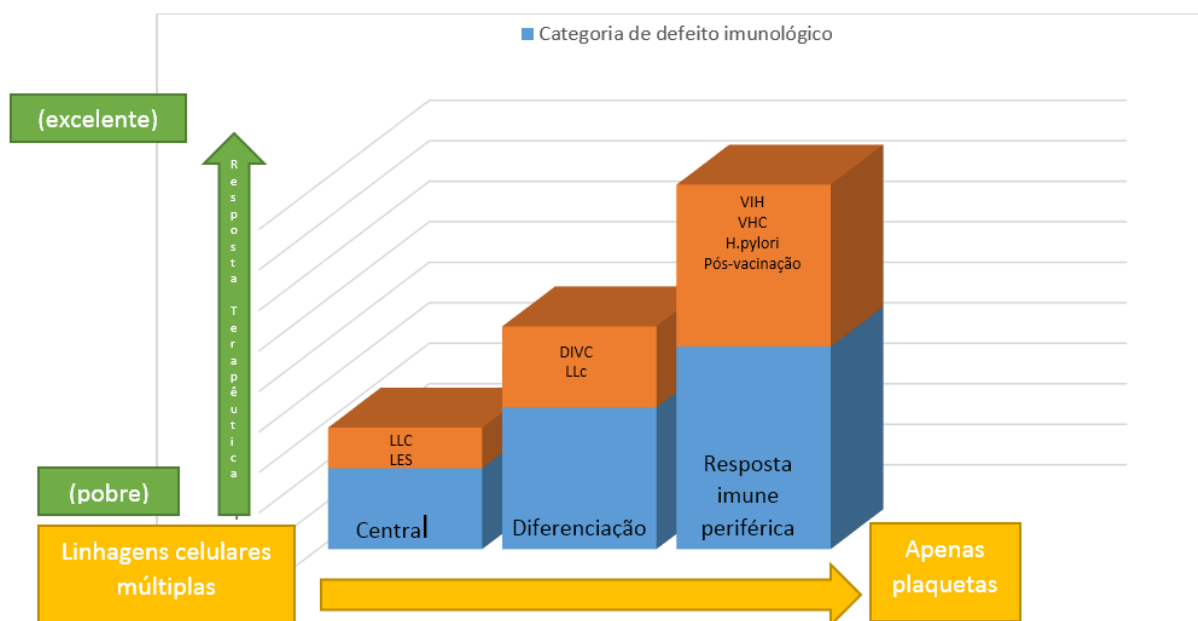


Figura 3 - Relação entre defeitos de tolerância imunológica e resposta terapêutica na PTI secundária. Adaptado de *Cines DB, The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009*

4.2. Formas secundárias

4.2.1. Contexto infeccioso

A resposta imune desempenha um papel vital na proteção contra agentes patogénicos, impedindo a ocorrência de infeções disseminadas que são normalmente associadas a uma elevada taxa de mortalidade.²⁹ De facto, o número de indivíduos expostos a agentes infecciosos é muito superior ao daqueles que ficam infetados, em resultado da capacidade imunitária inata de destruir estes microrganismos e, portanto, impedir a progressão de uma infeção.²⁹

Os anticorpos específicos dirigidos contra os microrganismos infetantes facilitam a sua fagocitose, através dos recetores para o Fc da imunoglobulina presentes nos neutrófilos e macrófagos (opsonização).²⁹ Estes anticorpos também são coadjuvantes na destruição de agentes patogénicos pelo sistema complemento, promovendo a sua ativação pela via clássica.²⁹ Os anticorpos, principalmente a IgA, podem ligar-se a bactérias impedindo que as mesmas se fixem nas mucosas, podendo, ainda, ligar-se a toxinas produzidas por bactérias, neutralizando-as.²⁹

Apesar de estes processos serem estritamente controlados, estudos epidemiológicos têm demonstrado que a resposta imunitária adequada a uma variedade de infeções se pode acompanhar ou ser seguida de trombocitopenia.^{10,30} No adulto, as infeções mais comumente responsabilizadas são a infeção pelo VHC, a infeção pelo VIH e a infeção pelo *H. pylori*^{10,11,30}

Como parte do processo de resposta imunitária à infeção, a recombinação V(D)J e a hipermutação somática permitem o desenvolvimento de um extenso repertório de anticorpos policlonais com diferentes graus de afinidade contra os antígenos extrínsecos; este processo pode, contudo, levar à produção de anticorpos que reagem, de forma cruzada, com os antígenos plaquetares ou com complexos imunes ligados às plaquetas

através dos recetores Fc.³⁰ Adicionalmente, na trombocitopenia associada a doenças infecciosas, a produção medular de plaquetas pode também ser prejudicada pela infeção dos megacariócitos (VHC e VIH), pela diminuição da produção de trombopoietina (VHC), e pelo sequestro esplénico de plaquetas secundário à hipertensão portal associada à infeção (VHC).³⁰

Nos casos mais típicos (as infeções por VIH e VHC), a apresentação é insidiosa, sem tendência à remissão espontânea, em resultado da cronicidade e incurabilidade da própria infeção predisponente e, portanto, à persistência do estímulo imunológico: ou seja, a trombocitopenia tende ao mesmo curso de evolução da infeção^{30,31}

Virus da Hepatite C

O vírus da hepatite C (VHC) é uma das infeções virais crónicas mais comuns, afetando mais de 170 milhões de pessoas em todo o mundo.³² Em algumas partes do mundo, esta infeção tem sido detetada em até 30% dos doentes com trombocitopenia imune primária, mesmo na ausência de hepatite manifesta.¹⁵ O diagnóstico diferencial de trombocitopenia imune primária é complicado nos doentes com doença hepática avançada devido ao sequestro plaquetário por hiperesplenismo secundário a hipertensão portal e/ou à diminuição da produção de TPO hepática, devendo estas causas ser excluídas antes do estabelecimento de um diagnóstico de PTI.^{15,33} A diminuição de TPO observada no contexto de VHC e de outras doenças hepáticas crónicas deve-se, essencialmente, ao facto de esta hormona ser de síntese maioritariamente hepática (e também renal), sendo comprometida pela hepatólise infecciosa.^{15,34}

A fisiopatologia da relação VHC-PTI não está bem esclarecida, sendo provavelmente de etiologia multifatorial; contudo, sabe-se que a proteína E2 do vírus

VHC ativa linfócitos B policlonais por ligação ao CD81, uma parte do co-receptor de linfócito B, predispondo à expansão clonal de linfócitos B ativados.⁵ Foi comprovado que a infecção dos megacariócitos pode comprometer a formação das plaquetas.^{5,15} A formação de anticorpos anti-plaquetares, mesmo na ausência de trombocitopenia, bem como a presença de anticorpos anti-VHC que sofrem reação cruzada com a glicoproteína plaquetar GPIIb/IIIa também foi demonstrada.^{5,15,33} Adicionalmente, há relatos pontuais de casos clínicos sugerindo que a diminuição da carga viral de VHC se associa a um aumento da contagem plaquetar³⁵, e sugerindo que a terapêutica antiviral apresenta resultados mais favoráveis em termos do aumento da contagem de plaquetas do que terapêutica corticosteróide isolada.³⁵ Enquanto alguns autores sugerem que a combinação da corticoterapia com terapêutica antiviral é a melhor opção³⁵, outros sugerem que a utilização de corticosteróides deve ser evitada, pelo risco de levar ao aumento da carga viral, das transaminases hepáticas e da bilirrubina.⁵ Contrariamente, as restantes opções terapêuticas, nomeadamente o tratamento com IVIG, Anti-D e esplenectomia (que serão discutidas mais à frente) têm resultados semelhantes aos da PTI primária.⁵

O rastreio de infecção por VHC em doentes com trombocitopenia deve ser realizado em indivíduos que apresentem fatores de risco, tais como parceiros sexuais múltiplos, abuso de drogas por via endovenosa, história pregressa de transfusões sanguíneas, ou residência prolongada em áreas onde a prevalência da infecção seja elevada.⁵

Vírus da imunodeficiência adquirida (VIH)

Uma associação entre a infecção VIH e PTI foi descrita antes do VIH ter sido isolado e caracterizado.³¹ A PTI tem vindo a ser reconhecida como uma das manifestações clínicas de apresentação da infecção por VIH,¹⁵ sendo a associação relatada em 5 a 30% dos doentes infetados com VIH antes da administração da terapêutica antirretroviral altamente ativa (HAART).³¹ A trombocitopenia deve-se a dois mecanismos envolvidos nesta associação: 1) infecção dos megacariócitos por ligação aos recetores CD4 expressos nos megacariócitos, com expressão de co-recetores necessários à proliferação da infecção viral, que leva a uma megacariopoiese ineficaz, e 2) reação cruzada entre os anticorpos antivirais e a glicoproteína GPIIb/IIIa.^{5,15,31} A capacidade de mutação rápida do VIH-1 pode não só facilitar a sua capacidade de escapar à vigilância imunológica, como também levá-lo a assemelhar-se a antígenos próprios do hospedeiro.³¹ Nesta perspetiva, alguns autores realçam que é inesperado que apenas uma pequena percentagem de doentes infetados com VIH desenvolvam trombocitopenia clinicamente significativa, estando, porém, determinado que a prevalência e gravidade da trombocitopenia se correlacionam com a carga viral e a resposta à HAART.^{5,31}

O tratamento da trombocitopenia passa pela introdução de uma terapêutica semelhante à PTI primária em associação à terapêutica antirretroviral eficaz.^{5,15}

Helicobacter pylori

A infecção por *H. pylori* tem uma distribuição universal, estimando-se que cerca de metade da população mundial esteja infetada.³⁶ Existem poucos estudos acerca da prevalência exata na Europa; em Portugal foi realizado um estudo numa população pediátrica de Lisboa (844 crianças dos 0 aos 15 anos) que revelou uma prevalência global

de infecção por *H. pylori* de 31,6%, sendo que a idade média de aquisição era de 6,3 anos.

³⁷ Contudo, considerando que a taxa de infecção aumenta cumulativamente com a idade,^{36,38} ter-se-á de aceitar uma prevalência muito superior na nossa população.

A evidência da relação entre a infecção por *H. pylori* e múltipla patologia gastrointestinal (incluindo úlceras, gastrite crónica e linfoma não-Hodgkin da zona marginal do tecido linfóide associado às mucosas) tem sido demonstrada ao longo dos anos por diversos estudos bem fundamentados.⁵ Concomitantemente a esta relação, a infecção por *H.pylori* tem vindo a ser objeto de estudo no âmbito de doenças não digestivas, como é o caso da PTI. ³⁸ Esta associação tem um substrato epidemiológico, após várias publicações demonstrarem que cerca de 50% dos doentes infetados pelo *H. pylori* que foram sujeitos à erradicação do mesmo conseguem obter uma resposta favorável na contagem de plaquetas.³⁹ Contudo, os resultados individuais dos diversos estudos são muito díspares, variando entre os 0 e os 7 % descritos em duas séries realizadas nos EUA ⁵ e a ausência de resposta em publicações de países como Itália⁴⁰ e Reino Unido^{41,42}. Em contraste, obtiveram-se respostas de, aproximadamente, 100 % numa série estudada no Japão. ^{5,43,44} Devido à presença de uma minoria de ensaios clínicos controlados e ao uso predominante de dados observacionais retrospectivos, o tema ainda se mantém controverso. ³⁸ Adicionalmente, verificou-se que a prevalência da infecção por *H.pylori* em doentes com PTI é comparável à população em geral, contrariamente ao esperado para uma associação positiva. ⁵

A patogénese da relação *H. pylori*- PTI tem sido atribuída a uma reação cruzada entre os anticorpos resultantes da infecção e as plaquetas, devido à presença de mimetismo molecular. (Figura 4) ⁵

A Sociedade Americana de Hematologia, baseando-se numa meta-análise recentemente realizada, recomenda que todos doentes com PTI devem ser submetidos a pesquisa de infeção por *H. pylori*³⁹, sendo que o diagnóstico da infeção ativa por *H. pylori* pode ser realizado através do teste respiratório da ureia C¹⁴, através da pesquisa de antigénios nas fezes, ou por cultura ou estudo anatomopatológico de amostras de biópsia gástrica.⁵

Contudo, devido às limitações estatísticas inerentes a uma meta-análise, não foram identificados os grupos populacionais que mais beneficiariam da triagem e erradicação de *H. pylori*.³⁸ De facto, a infeção por *H. pylori* aumenta com a idade, e varia muito de país para país, sendo mais prevalente nos países em desenvolvimento do que nos industrializados, e não existindo diferenças em relação ao sexo do doente.³⁸ Em países com elevada prevalência, como é o caso do Japão, parece ser útil a triagem de *H. pylori* devido aos baixos custos de métodos diagnósticos não invasivos, à toxicidade favorável em comparação com o tratamento padrão da PTI e ao alto índice de resposta na contagem de plaquetas após a erradicação da infeção.^{5,38} Já em países com uma prevalência da infeção muito menor e taxas de resposta à terapêutica de erradicação baixas, como é o caso dos Estados Unidos da América, a triagem e a erradicação devem ser realizadas após a ponderação da relação custo-benefício envolvendo vários fatores, nomeadamente: 1) prevalência de PTI, 2) impacto económico sobre os recursos do sistema de saúde, 3) poupança em termos de custo de medicamentos no tratamento de PTI e a oportunidade de realizar uma terapêutica com menores riscos de toxicidade medicamentosa, tanto aguda com crónica.³⁸

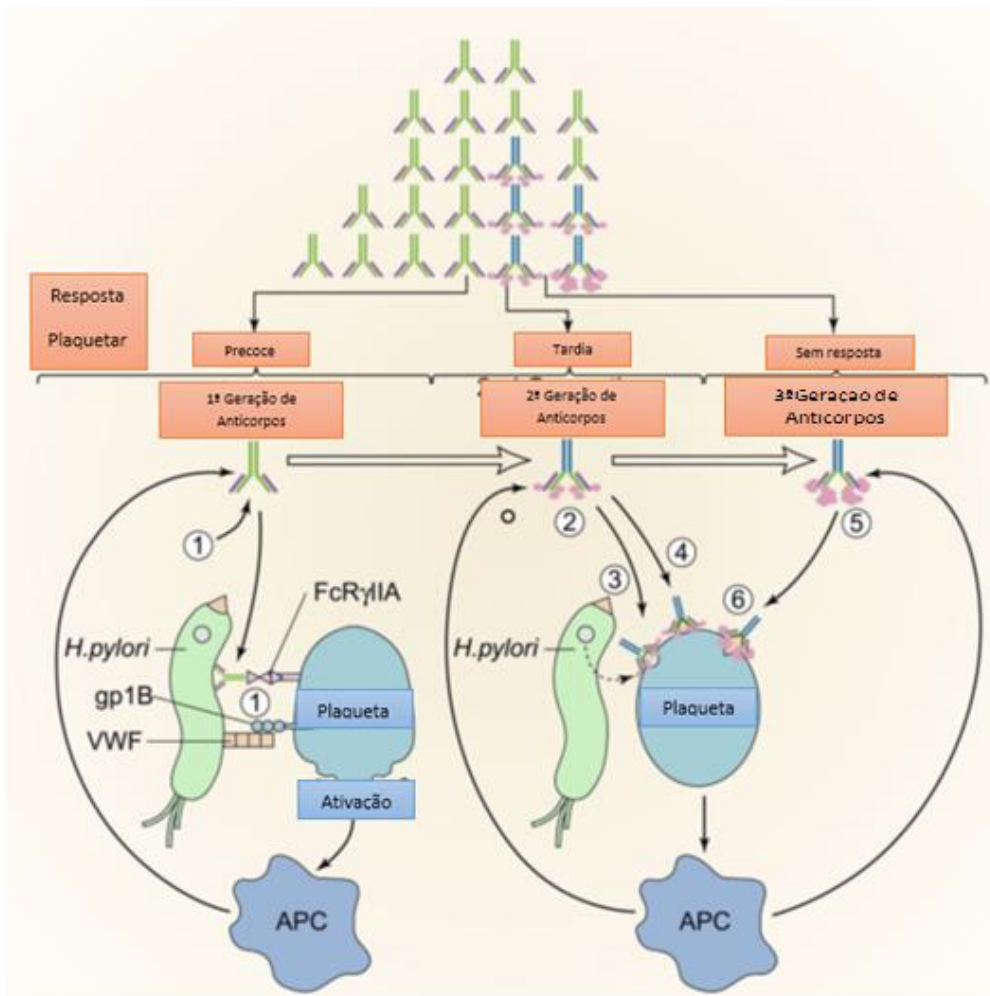


Figura 4 - Evolução na produção de anticorpos anti-plaquetares após a infecção pelo *H. pylori*. Adaptado de Cines DB, *The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity*. Blood. 2009

4.2.2. Trombocitopenia induzida por fármacos

A PTI induzida por fármacos é uma situação frequente, quando comparada com as outras causas de trombocitopenia, podendo ser provocada por um largo espectro de fármacos e vacinas (tabela1).^{45,46} Dada a frequência e a grande variedade de fármacos envolvidos, em qualquer caso de trombocitopenia deve ser valorizada a possibilidade de uma etiologia farmacológica (incluindo pós-vacinal), pelo que uma história clínica

minuciosa é uma ferramenta-chave. ⁴⁵ Deve, igualmente, ser distinguida a trombocitopenia induzida por fármacos por um mecanismo não-imune da PTI induzida por fármacos. ^{45,46}

Tabela 1 - Fármacos como causa (comprovada ou provável) de trombocitopenia isolada

Antibióticos	<i>Ampicilina</i>
	<i>Etambutol</i>
	<i>Imipenem/Cilastatina</i>
	<i>Linezolida</i>
	<i>Meticilina</i>
	<i>Piperacilina</i>
	<i>Rifampicina</i>
Anti-inflamatório não esteróide	<i>Vancomicina</i>
	<i>Ibuprofeno</i>
	<i>Meclofenamato</i>
Analgésico	<i>Naproxeno</i>
	<i>Acetamifeno</i>
Antiepilético	<i>Ácido Valpróico</i>
	<i>Carbamazepina</i>
	<i>Fenitoína</i>
Antivírico	<i>Aciclovir</i>
Antagonista H2	<i>Cimetidina</i>
	<i>Famotidina</i>
Antiarrítmico	<i>Amiodarona</i>
	<i>Procainamida</i>
	<i>Quinidina</i>
Antidislipidémico	<i>Sinvastatina</i>
Antifúngico	<i>Fluconazol</i>
	<i>Anfotericina B</i>
Antidiabético oral	<i>Gliburida</i>
Antimalárico	<i>Quinina</i>
Anti hipertensor	<i>Metildopa</i>
Diurético	<i>Furosemida</i>
	<i>Hidroclorotiazida</i>
Inibidor da aromatase	<i>Aminoglutetimida</i>
IECA	<i>Captopril</i>
Digitálico	<i>Digoxina</i>
Vasodilatador	<i>Dipiridamol</i>
Modulador seletivo dos recetores de estrogénio	<i>Tamoxifeno</i>
Meio de contraste radiológico	<i>Ácido Iopanóico</i>

Adaptado de Arruda VR, High KA, *Disorders of Hemostasis*. In: Harrison TR, 18th ed. New York: McGraw-Hill; July 2011. p 988-1003.

Segundo o Banco de Dados de Farmacovigilância Francês (FPVD), as vacinas contra a difteria, tétano e poliomielite (DTP), sarampo, parotidite e rubéola (VASPR) e contra o vírus influenza são as principais indutoras de PTI.^{10,46,47} Cerca de 1 em 25.000-40.000 vacinas contra VASPR resulta em trombocitopenia grave transitória^{15,47} Por comparação, a incidência de PTI após a expressão de sarampo natural e de rubéola é de cerca de 6 a 1200 por 100.000 casos de infecção, pelo que a vacinação é justificada, não só devido ao maior risco de desenvolvimento de PTI após infecção natural do que após vacinação com vírus atenuado, mas principalmente pelas sequelas potencialmente graves da infecção.⁴ Assim, segundo as *guidelines* de 2011 da Sociedade Americana de Hematologia (ASH) recomenda-se a vacinação VASPR tal como programada nas crianças não imunizadas, mesmo naquelas com história de PTI.⁴ As crianças com PTI, relacionada ou não com a vacinação, que já receberam a primeira dose de vacina VASPR alcançando a quase totalidade da imunização (90 a 95% das crianças), não deverão receber as doses subsequentes; contudo, caso a criança não possua imunidade suficiente deverá ser re-imunizada com a vacina VASPR de acordo com o Plano Vacinal (Grau 1B).⁴

Por oposição aos resultados descritos para a VASPR, segundo um estudo realizado com dados recolhidos entre 2000 e 2009, foi concluído que a PTI tem uma relação improvável com outras vacinas possíveis de serem administradas em idade pediátrica, que não VASPR (como hepatite A, Difteria, Tétano e Tosse convulsa e Varicela).⁴⁷ Desta forma, há uma clara necessidade do desenvolvimento de estudos epidemiológicos adicionais para o esclarecimento desta associação.⁴⁷

É importante distinguir também a Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH), mais frequentemente associada à administração de heparina não fracionada do que de heparinas de baixo peso molecular, uma entidade patológica diferente, com um mecanismo de ação distinto.^{14,48} Esta patologia é causada por anticorpos dirigidos contra

os complexos formados por um antigénio plaquetar – o fator plaquetar 4 (PF4) - e a heparina (H).⁴⁹ Os complexos imunes circulantes contendo IgG e PF4-H ligam-se a recetores Fc de plaquetas e monócitos e promovem a ativação celular, levando à liberação de micropartículas pró-coagulantes e à geração de trombina.⁴⁹

Deverá ser realçado que a cronicidade de uma PTI não exclui a possibilidade de uma causa iatrogénica.⁴⁶

4.2.3. Doenças auto-imunes

Lúpus Eritematoso Sistémico (LES)

Cerca de 20-25% dos doentes com LES desenvolvem PTI moderada a severa; por oposição, o LES desenvolve-se apenas em cerca de 5% dos doentes com PTI, verificando-se especialmente no sexo feminino.^{5,15} A trombocitopenia é de origem multifatorial e também pode estar relacionada com fenómenos independentes presentes no LES como exacerbação vasculítica sistémica e microangiopatia trombótica,⁵

A evolução clínica e resposta terapêutica da trombocitopenia isolada segue o mesmo padrão da PTI primária; todavia, em contextos de trombocitopenia grave associada, por exemplo, a exacerbação da vasculite, associa-se frequentemente a um pior prognóstico.⁵ Por outro lado, a esplenectomia associa-se frequentemente a benefícios apenas temporários, e com resultados não tão favoráveis como no contexto de PTI primária.⁵

Síndrome linfoproliferativa auto-imune (ALPS)

A ALPS é uma doença hereditária dominante caracterizada por defeito na apoptose de linfócitos B e T⁵ e que se manifesta por linfadenopatia não maligna e hepato e esplenomegalia.⁵ A idade média de apresentação é entre os 2 e os 3 anos de idade⁵

É frequente o desenvolvimento de auto-anticorpos contra células hematopoiéticas, embora a sua fisiopatologia não esteja, ainda, bem esclarecida.⁵ Aproximadamente 25% dos doentes com ALPS desenvolvem trombocitopenia leve a moderada.^{5,14} Para além de trombocitopenia, pode desenvolver-se hemólise auto-imune.¹⁴

A hepatoesplenomegália e linfadenopatia tendem a regredir com a idade, enquanto que a autoimunidade persiste.⁵

A trombocitopenia tem uma taxa de resposta à terapêutica inferior à da PTI primária, estando preconizada a mesma abordagem terapêutica.^{5,14}

Síndrome de Evans (SE)

Os doentes com síndrome de Evans (SE) desenvolvem anemia hemolítica e trombocitopenia imune primária.¹⁴ A hemólise pode preceder ou suceder o início da trombocitopenia e é tipicamente mais refratária à terapêutica.¹⁴

A incidência da relação entre PTI e SE é de, aproximadamente 0,7 %, sem predomínio de género.⁵

A resposta à terapêutica médica e à esplenectomia é, muitas vezes, ineficaz. Neste âmbito, é importante o reconhecimento precoce da patologia, com vista a uma terapêutica combinada.^{5,14}

4.2.4. Doenças linfoproliferativas

Vários processos neoplásicos que envolvem o compartimento hematopoiético podem acompanhar-se de PTI, tendo sido descritos igualmente alguns casos de associação entre PTI e tumores sólidos.⁵

Leucemia linfocítica crónica

Na leucemia linfocítica crónica (LLC), pode ser difícil distinguir PTI de trombocitopenia por infiltração medular, por esplenomegalia, ou na sequência do tratamento com fármacos como a fludarabine ou outros análogos de purina.^{5,15}

A trombocitopenia por PTI ocorre em cerca de 1-5% dos doentes com LLC⁵, desenvolvendo-se uma média de 13 meses a partir do diagnóstico de LLC, mas pode surgir a qualquer momento^{5,15,50} No tratamento da PTI num contexto de LLC a utilização de IVIG e corticosteróides é um pouco menos eficaz que na PTI primária, obtendo-se melhores resultados com o rituximab.^{5 50}

Doença de Hodgkin

A PTI desenvolve-se em cerca de 0,2-1% dos doentes com DH, sendo que a maioria dos casos é detetada após o diagnóstico de DH.^{5,51} Segundo o Registo Nacional Britânico do Linfoma, a PTI desenvolve-se, aproximadamente, 23 meses após o diagnóstico de DH.⁵ A PTI normalmente regride com o tratamento da DH.⁵¹

5. FISIOPATOLOGIA

Tendo em consideração toda a complexidade de mecanismos envolvidos na fisiopatologia da PTI, continua por identificar o evento primário despoletante sendo, porém, claro que a PTI é uma doença auto-imune que envolve o reconhecimento de antígenos plaquetares por parte de linfócitos B e T, resultando na destruição plaquetar.^{3,10,52,53} A trombocitopenia resultante advém da retenção de plaquetas no baço através do recetor Fc, bem como da inibição da maturação e da indução da apoptose dos megacariócitos.^{6,13,52,54}

Relativamente à idade pediátrica, verifica-se que a incidência de eventos predisponentes ao desenvolvimento de PTI correlaciona-se, em cerca de dois terços, após a ocorrência de um episódio febril.^{5,13} Surgindo a febre num contexto infeccioso, atribui-se a fisiopatologia da PTI à ligação de complexos imunes em resultado da produção de anticorpos virais com reatividade cruzada com os antígenos plaquetares.⁵ Por outro lado, a trombocitopenia resultante de um contexto viral, pode dever-se igualmente à infeção e destruição de megacariócitos, ou até em contexto de coagulação intravascular disseminada ou de uma síndrome microangiopática, pelo que o estabelecimento de um diagnóstico diferencial cuidadoso é fundamental para o prognóstico da criança.⁵

5.1. Mecanismos auto-imunes na PTI

Conforme anteriormente descrito, a patogénese da PTI envolve a perda de regulação imune a vários níveis.⁵⁴ Esta perda de regulação resulta na proliferação de linfócitos B produtores de auto-anticorpos anti-plaquetares e de linfócitos T citotóxicas

que têm como alvo tanto as plaquetas como os megacariócitos.^{9,10,13,54} Tem sido sugerido que os principais contribuintes fisiopatológicos são um aumento dos fatores de crescimento de linfócitos B, a resistência aos sinais de morte celular e a perda de função de linfócitos T reguladores.⁵⁴

Anticorpos anti-plaquetares e linfócitos B

A desregulação do desenvolvimento de linfócitos B é um dos principais fenómenos fisiopatológicos subjacentes à PTI.⁵³

A expansão de clones de linfócitos B é suprimida pela medula óssea em situações normais.³⁰ Quando essa supressão não é suficiente, o seu controlo é realizado por mecanismos periféricos, nomeadamente a ativação de recetores inibitórios Fc.³⁰

O fator de ativação de linfócitos B (BAFF, também denominado TNFSF13B), um membro da família dos fatores de necrose tumoral, parece ser um fator relevante no desenvolvimento de linfócitos B com atividade anti-*self*, visto estar presente em concentração superior no soro de doentes com PTI em comparação com controlos saudáveis.⁵³

Classicamente, o evento auto-imune da PTI é mediado por anticorpos (na sua maioria IgG, podendo também haver IgA e IgM presentes) resultando no reconhecimento antigénico de glicoproteínas (GPIIb/IIIa), resultando na opsonização plaquetar.^{6,53} Este processo, com base na reação antigénio-anticorpo, facilita o reconhecimento das plaquetas por células da classe dos macrófagos e células dendríticas, presentes no sistema reticuloendotelial do baço e fígado, através da expressão do recetor Fc.^{5,6,53}

Apenas 60% dos doentes com PTI apresentam resultados positivos nos testes de pesquisa de anticorpos anti-plaquetares séricos, o que reflete uma baixa sensibilidade deste tipo de abordagem diagnóstica.^{5,9,30} Estas limitações incluem fatores de origem técnica, incluindo o facto de os ensaios usarem anticorpos anti-humanos monoclonais com especificidade apenas para anticorpos anti-plaquetares já descritos, tipicamente de afinidade para GPIIb/IIIa, mas também GPIb-V-IX.⁹ Outras causas apontadas para a baixa sensibilidade incluem a possibilidade de remoção (*clearance*) dos anticorpos pelos próprios megacariócitos, bem como a presença de outros mecanismos causadores de trombocitopenia.³⁰

Linfócitos T

Várias linhas de evidência demonstraram o papel dos linfócitos T no processo patogénico da PTI.³⁰

As células apresentadoras de antígenos (APCs), tais como macrófagos, CD e, em certas circunstâncias, linfócitos B, são os respondedores iniciais aos antígenos exógenos com semelhança molecular com os antígenos plaquetares.⁵³ A função de uma APC é reconhecer, ligar-se a proteínas e internalizar antígenos para a degradação endossómica proteolítica.⁵³ Após a proteólise em péptidos antigénicos mais pequenos, estes são ligados ao complexo major de histocompatibilidade (MHC), sendo posteriormente transportados e expressados (“apresentados”) na membrana da superfície da APC.⁵³ Os complexos MHC-péptido expressos são então analisados por recetores de linfócitos T (TCR).⁵³ A apresentação de antígenos semelhantes aos antígenos plaquetares através de MHC da classe II estimula a ativação de linfócitos T, conduzindo a uma resposta anti-plaquetar, promovendo, assim, a iniciação e perpetuação da PTI.^{3,30}

Estes doentes apresentam linfócitos T CD4+ auto-reativos contra as glicoproteínas plaquetares GPIIb/IIIa, estimulando linfócitos B clonais a produzir auto-anticorpos anti-plaquetares.^{5,6,30} Apesar de poderem ser encontrados auto-anticorpos anti-plaquetares em indivíduos sem patologia conhecida, os anticorpos apenas são ativados por exposição a fragmentos de glicoproteínas GPIIb/IIIa presentes em indivíduos com PTI^{6,30}

A atividade citotóxica de linfócitos T CD8+ também podem estar envolvida num pequeno número de doentes com PTI.^{1,13,30,54} Os linfócitos T de doentes com PTI activa sem anticorpos anti-plaquetares séricos detetáveis ligam-se diretamente a plaquetas *in vitro*, provocando a sua lise.⁵⁴

A homeostasia imunitária é mantida através do equilíbrio entre dois tipos de respostas imunitárias: tipo 1 (envolvendo fatores como IFN- γ , IL-2, TNF- α e TNF β 1) e tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13).³

Este desequilíbrio da homeostasia tipo 1/tipo 2 ocorre na PTI.³ Na PTI primária há um aumento do rácio de linfócitos T helper (Th) CD4+ Th1/Th2 e do rácio de linfócitos T citotóxicos (Tc) CD8+ Tc1/Tc2.³ O rácio de desequilíbrio Th1/Th2 está inversamente correlacionado com a contagem de plaquetas, ou seja, quanto maior o rácio Th1/Th2 menor o número de plaquetas presente no soro do doente.^{3,30} Adicionalmente, verifica-se uma diminuição de linfócitos T reguladores CD4+/CD25+, cuja função é regular negativamente a resposta de linfócitos T,³ diminuição esta que se intensifica com o agravamento da doença e melhora com a sua remissão.^{5,30} Além das respostas específicas de tipo1 e tipo2, também o rácio total CD4:CD8 sofre alterações no contexto de PTI, diminuindo com a progressão da doença e aumentando na remissão.³ Conforme previamente descrito, na PTI, as plaquetas ligadas aos anticorpos anti-plaquetares dirigidos às glicoproteínas de superfície são eliminadas pelos macrófagos com expressão de recetor Fc γ , presentes no sistema reticuloendotelial.^{3,30} Tanto os dados clínicos, como

os ensaios realizados em modelos animais, evidenciam que os recetores de alta afinidade (FcyRI) não tem um papel relevante no contexto de PTI, contrariamente aos recetores de baixa afinidade (FcyRIIA e FcyRIIIA), que foram identificados como os principais responsáveis pela eliminação de plaquetas opsonizadas.^{3,30} Assim, um deslocamento do equilíbrio entre o tipo de recetores Fcy parece manifestar uma propensão para PTI.³

No que concerne a estudos realizados em idade pediátrica, Polimorfismos dos recetores FcyRIIA e FcyRIIIA foram identificados em crianças com PTI, tanto aguda como crónica, sugerindo uma predisposição genética para o desenvolvimento da patologia.⁹

Sistema Complemento

Para além dos mecanismos fisiopatológicos já descritos, os auto-anticorpos ligados especificamente às plaquetas podem levar à fixação do complemento.⁵

Foi demonstrado que o plasma de doentes com PTI é capaz de fixar o complemento em plaquetas *in vitro*.⁵ Adicionalmente, as plaquetas dos doentes com PTI têm complemento detetável à superfície (principalmente as frações C1q e C4d), estando esta capacidade de fixação do complemento relacionada com a deteção de anticorpos anti-plaquetares no soro do doente.⁹ Deste modo, a imunidade mediada pelo complemento constitui um último mecanismo capaz de provocar a destruição de plaquetas.³

6. CLÍNICA

Em cerca de 2 em cada 3 doentes com PTI são encontrados sintomas e sinais de hemorragias superficiais mucocutâneas, incluindo: petéquias (hemorragias microvasculares que não desaparecem com a digitopressão), equimoses após trauma *minor* (menos frequentemente hematomas), e hemorragias das mucosas, incluindo epistaxis, gengivorragias e meno-metrorragias.^{6,9} As hemorragias são a manifestação clínica mais comum na PTI, ocorrendo mais comumente nos doentes mais idosos.¹³ Outras manifestações clínicas comuns são: fadiga, redução da qualidade de vida e efeitos iatrogénicos tratamento-dependentes.⁶

Várias escalas têm sido propostas para avaliação e quantificação da ocorrência de hemorragia no contexto de PTI; todavia, nenhuma reuniu consenso suficiente para ser adotada de forma generalizada.⁵⁵ A escala mais utilizada tem sido a apresentada em 1981 pela OMS (Organização Mundial de Saúde), baseada na apreciação do clínico das manifestações hemorrágicas.⁵⁵ Neste sistema, a hemorragia foi classificada numa escala graduada entre 0 (ausência de hemorragia), 1 (presença de petéquias), 2 (presença de hemorragia ligeira), 3 (hemorragia moderada) e 4 (hemorragia fatal)⁵⁵ Devido à diminuta sensibilidade das prévias tentativas de padronização deste sinal, um grupo de trabalho internacional formado por um consenso de médicos especialistas em PTI pediátrica e do adulto propôs um novo sistema de classificação, identificado pela abreviatura PTI-BAT (*consensus-based ITP-specific bleeding assessment tool*, instrumento de avaliação da hemorragia específico para a PTI baseado em consenso).⁵⁵ Os dois aspetos básicos que caracterizam a proposta PTI-BAT e a diferenciam de outras ferramentas são a enumeração e definição precisa das manifestações hemorrágicas relevantes para PTI (Tabelas 2) e a produção de uma escala graduada da sua gravidade (Tabela 3).⁵⁵

Tabela 2 – Definição das manifestações hemorrágicas baseado no exame

objetivo

Localização da hemorragia	Manifestações	Definição
Pele (derme e epiderme)	Petéquias	Hemorragias microvasculares com coloração vermelha ou purpúrica que não desaparecem com digitopressão, com diâmetro entre 0,5-3 mm
	Equimoses (máculas purpúricas, contusões,...)	Hemorragias planas, arredondadas ou irregulares, com coloração que varia entre o vermelho, azul, púrpura, verde ou amarelo, conforme a evolução temporal, de diâmetro superior ao da petéquia
Tecido celular subcutâneo	Hematoma	Tumefação localizada por acumulação de sangue associada a alterações da coloração da pele de tonalidade violácea
Membranas mucosas visíveis	Hemorragia subconjuntival	Lesão hemorrágica de novo com coloração vermelha localizada ao espaço subconjuntival que, após evolução temporal, adquire aspeto semelhante a uma equimose
	Hemorragia gengival	Qualquer tipo de apresentação hemorrágica localizada ao espaço gengival
	Epistaxis	Qualquer hemorragia com origem no nariz, seja uni ou bilateralmente
	Equimoses	Hemorragias planas, arredondadas ou irregulares, com coloração que varia entre o vermelho, azul, púrpura, verde ou amarelo, conforme evolução temporal, de diâmetro superior ao da petéquia
	Bolhas ou vesículas hemáticas	Elevações do epitélio com conteúdo líquido (sangue) com paredes finas, com diâmetro superior a 0,5 mm
Músculos e tecidos moles	Hematoma	Qualquer lesão hemorrágica visível, palpável ou revelada por imagiologia

Adaptado de Rodeghiero F, *Perspectives Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia : report from the International Working Group. 2013.*

Tabela 3 – Classificação das manifestações hemorrágicas ao diagnóstico e durante a avaliação do doente

Grau de cada tipo de hemorragia em função da pior manifestação hemorrágica durante cada período de observação ou nos 15 dias anteriores à primeira visita					
Tipo de hemorragia	0	1	2	3	4*
Petéquia (não incluindo as petéquias induzidas por terapêutica corticosteróide ou petéquias purpúricas senis)	Ausente	Número igual ou inferior a 10 petéquias numa área do tamanho de uma palma de uma mão do doente Qualquer número, se relatado pelo doente	Número superior a 10 petéquias numa área do tamanho de uma palma de uma mão do doente ou mais de 5 petéquias em 2 ou mais palmos em, pelo menos, 2 áreas do corpo, em que uma das áreas se localiza acima e outra abaixo da cintura	Número superior a 50 petéquias se dispersas acima e abaixo da cintura.	
Equimose	Equimoses ausentes ou em número superior a 2 equimoses, espontâneas ou desproporcionais à gravidade do trauma, na mesma área do corpo, sendo que a área é inferior a um palmo do doente	3 ou mais equimoses, espontâneas ou desproporcionais à gravidade do trauma, presentes na mesma área corporal Ou Pelo menos 2 equimoses, espontâneas ou desproporcionais à gravidade do trauma, em 2 áreas diferentes do corpo inferiores a um palmo do doente Ou	Entre 1 a 5 equimoses, espontâneas ou desproporcionais à gravidade do trauma, de tamanho superior a um palmo do doente, na ausência ou presença de outras equimoses de tamanhos mais pequenos	Número superior a 5 equimoses, espontâneas ou desproporcionais à gravidade do trauma, de tamanho superior a um palmo do doente	

		Qualquer número ou tamanho se relatado pelo doente			
Hematoma subcutâneo	Ausência	1 Hematoma de tamanho inferior a um palmo do doente. Ou Qualquer número ou tamanho, caso relatado pelo doente	2 Hematomas espontâneos de tamanho inferior a um palmo do doente Ou 2 Hematomas desproporcionais ao trauma de tamanho inferior a um palmo do doente	Mais de 2 hematomas espontâneos de tamanho inferior a um palmo do doente ou 1 de tamanho superior. Ou Mais de 2 hematomas desproporcionais ao trauma de tamanho inferior a um palmo do doente ou 1 de tamanho superior	

*- Hemorragia fatal

Esta classificação tem por objetivo ultrapassar a natureza arbitrária de outros sistemas anteriormente apresentados, resultando, desta forma, numa valorização clínica das manifestações hemorrágicas mais uniforme e organizada.⁵⁵ A implementação generalizada deste novo método na tomada de decisões e na avaliação do prognóstico dos casos clínicos irá depender da sua validação através de estudos prospectivos.⁵⁵

7. DIAGNÓSTICO

Conforme previamente discutido, a presença de anticorpos anti-plaquetares nem sempre é detetável pelos meios de diagnóstico atualmente disponíveis.⁹ Adicionalmente, não existem, atualmente, outros critérios de diagnósticos clínicos ou laboratoriais patognomónicos ou típicos, pelo que o diagnóstico de PTI é um diagnóstico de exclusão, estabelecido após a eliminação das restantes possíveis causas de trombocitopenia.^{4,6,9,10,22} De facto, a resposta favorável à terapêutica específica de PTI continua a ser o critério de diagnóstico mais convincente.¹⁰

Assim, na estratégia diagnóstica, o reconhecimento imediato de causas alternativas de trombocitopenia é muitas vezes crucial para o correto encaminhamento do doente, devido à gravidade e morbi-mortalidade de alguns diagnósticos diferenciais, como as síndromes de falência medular (incluindo as leucemias agudas), as trombocitopenias de consumo (incluindo a coagulação intravascular disseminada e a púrpura trombocitopénica trombótica), e a trombocitopenia induzida por heparina.⁵⁶ A realização de uma história clínica pessoal e familiar completa que identifique com rigor possíveis comorbilidades associadas a prováveis causas secundárias é sempre dotada de relevância primordial na investigação diagnóstica de uma trombocitopenia.³

Efetivamente, as causas mais comuns de uma baixa contagem de plaquetas no sangue na ausência de outras anomalias hematológicas ou de evidência de doença multissistémica são, efectivamente, a PTI, a trombocitopenia associada a fármacos e, na grávida, a trombocitopenia gestacional.⁵⁶ Contextualizando sempre o doente dentro de uma história clínica e exame físico meticulosamente realizados, o hemograma completo e o esfregaço de sangue periférico são essenciais para descartar outros diagnósticos

alternativos.^{4,56} Pelo exposto na secção **Etiologia**, os testes serológicos para o VIH e VHC devem ser considerados em todos os doentes com PTI aguda, porque o tratamento destas infeções pode modificar o curso desta patologia hematológica (grau 1B).⁴

A avaliação medular óssea não está recomendada, independente da idade do doente, em doentes com quadro clínico típico de PTI (grau 2C).^{4,6} Todavia, torna-se indicada em casos de suspeita de PTI com outras alterações no hemograma completo ou no esfregaço de sangue periférico, ou na ausência de resposta à terapêutica adequada.⁴ Assim, em doentes com trombocitopenia grave mantida, de natureza inexplicável, o exame de medula óssea com aspirado e biópsia pode ser justificado e necessário.⁵⁶ Da mesma forma, se, durante o curso de tratamento, se tornarem evidentes características clínicas ou analíticas atípicas (como alterações adicionais do hemograma, adenopatias ou sintomas constitucionais), será necessário reavaliar o diagnóstico de PTI, com recurso a estudo medular.⁴ A característica principal do mielograma na PTI, mas não exclusiva, é a presença de megacariócitos em número normal ou elevado, e que podem apresentar características atípicas.⁹ Contudo, estes achados podem estar presentes em qualquer patologia com destruição plaquetar periférica, pelo que não são diagnósticos da PTI, tornando este exame pouco útil para os doentes com doença típica.⁵⁷ Na figura 6 apresenta-se uma proposta de algoritmo diagnóstico adaptado de *Harrison's Principles of Internal Medicine (2013)*.

Na presença de alterações semiológicas como febre, dores osteoarticulares, dismorfismos esqueléticos ou de tecidos moles, adenopatias ou exantema não petequial, bem como de uma história familiar de trombocitopenia ou hemorragia fácil para traumatismos ligeiros, ou de fatores de risco para infeção VIH, *H.pylori* ou VHC, deverá ser realizado estudo adicional, como por exemplo o exame de medula óssea, para despiste de outras patologias.⁴

É ainda de realçar que, segundo as *guidelines* mais atuais, a realização de testes de pesquisa do *H. pylori* em crianças e adolescentes com PTI crónica não é recomendada por rotina (grau 1B), sendo reservada para doentes com semiologia sugestiva de infeção.

⁴ Adicionalmente, a realização de análises clínicas para quantificação dos níveis de trombopoietina, pesquisa de anticorpos anti-plaquetares, anti-fosfolipídicos e antinucleares, e quantificação de imunoglobulinas séricas no contexto de uma investigação de imunodeficiência comum variável, podem ser realizados no estudo de crianças e adolescentes, mas não rotineiramente. ⁴

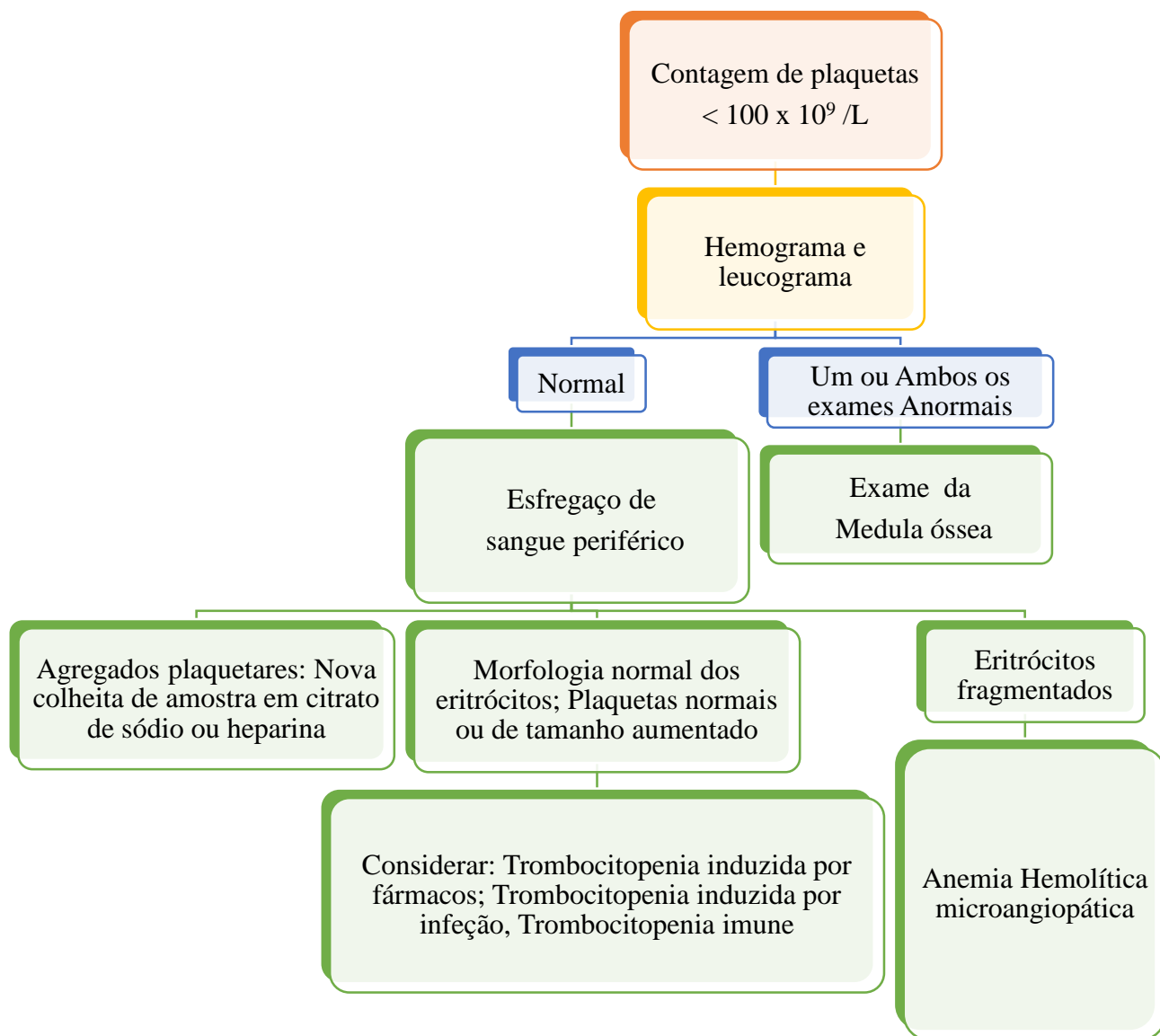


Figura 6 -Algoritmo de avaliação da trombocitopenia com base no esfregaço de sangue periférico. Adaptado de *Harrison TR, Dan L. Longo, Anthony Fauci, Dennis Kasper, Stephen Hauser JJJ and JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. July 2011*

7.1. Trombocitopenia em grupos populacionais específicos

Grávidas

A trombocitopenia gestacional é um achado relativamente comum em mulheres, ocorrendo em cerca de 5-10% das grávidas, com contagem plaquetar geralmente superior a $70 \times 10^9 /L$, mantendo-se a contagem de plaquetas do feto inalterada no decurso da gestação.^{6,58,59} A trombocitopenia gestacional resulta do aumento de volume sanguíneo, da ativação plaquetar e da clearance de plaquetas.⁵⁹ Geralmente, este quadro resolve espontaneamente após o parto, não necessitando de tratamento.⁶

Contudo, a trombocitopenia pode resultar de estados patológicos; assim, o diagnóstico diferencial é fundamental para excluir situações que requerem tratamento urgente ou emergente e que podem afetar o feto.^{6,56,58}

Através da contextualização da trombocitopenia, é possível distinguir dois grandes tipos de quadros possíveis: a trombocitopenia isolada, sendo necessário o diagnóstico diferencial entre trombocitopenia imune primária e trombocitopenia gestacional; a trombocitopenia não isolada, associada a entidades exclusivamente gravídicas como a pré-eclâmpsia, a eclâmpsia ou a síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia), ou a patologias não-gravídicas como a síndrome hemolítica-urémica e ou a Púrpura Trombocitopénica Trombótica.⁵⁸

8. HISTÓRIA NATURAL

Não existem dados de estudos observacionais a longo prazo de PTI sem tratamento em adultos, devido ao facto de estes doentes, frequentemente, apresentarem quadros de hemorragia a requerer intervenção médica.¹⁰ Contudo, sabe-se que a PTI em adultos é, frequentemente, uma doença caracterizada por recidivas e remissões ao longo de muitos anos.^{13,60}

Por outro lado, os resultados a longo prazo de doentes adultos tratados inicialmente com prednisolona, IVIG ou anti-D são de difícil interpretação, com estimativas de remissão completa entre os 5 e os 40%.¹⁰ Por oposição, doentes que são dependentes de terapêutica durante anos podem também vir a apresentar remissão da doença.¹⁰ De facto, estudos em doentes seguidos adequadamente desde o momento do diagnóstico demonstraram que a maioria dos doentes alcançou uma resposta parcial ou completa aos dois anos de seguimento, com contagens de plaquetas superiores a 30×10^9 /L.¹⁰ Mas, no geral, a incidência da remissão diminui à medida que a doença progride.¹⁰

Em cerca de 85% dos doentes com diagnóstico definitivo de PTI, a patologia tem um curso clínico benigno, com internamentos raros e esporádicos, sem diferenças notórias de mortalidade em comparação com a população geral.⁶¹ Todavia, os doentes com trombocitopenia grave persistente com ausência de resposta à terapêutica nos primeiros 2 anos após o diagnóstico, têm considerável morbidade e mortalidade.⁶¹ As hemorragias e as intercorrências infecciosas são os fatores mais relevantes para o aumento da mortalidade associada a PTI.⁶¹

É de realçar que, enquanto cerca de 80% das crianças apresentam remissão espontânea, geralmente em cerca de 3 meses (PTI aguda), esta taxa é de apenas 20% em

adultos, sendo mais comum neste grupo etário a forma crónica.^{4,6,9,13,53} Os adolescentes apresentam uma taxa de remissão espontânea intermédia entre os dois grupos etários.⁴ Este fenómeno suporta a noção de que existem diferenças entre a PTI de apresentação na criança e em adultos; contudo, ainda não está claro quais os fatores que podem ser preditivos para a remissão espontânea em comparação com aqueles que desenvolvem cronicidade.⁹

9. TERAPÊUTICA

A principal indicação na terapêutica da PTI é que o tratamento deve ser individualizado.^{4,10} A abordagem terapêutica assenta sobre 3 pressupostos: a contagem de plaquetas é um marcador confiável de risco de hemorragia; a intervenção médica não altera o curso natural da PTI primária; e o impacto da doença na qualidade de vida do indivíduo está relacionado com o risco de hemorragia e de toxicidade da terapêutica.¹⁰ Por outro lado, os objetivos terapêuticos baseiam-se nos princípios de proporcionar uma contagem de plaquetas superior a 30×10^9 /L com a menor toxicidade possível para o doente.^{4,10} Assim, é sugerido pelas recomendações internacionais da ASH que o tratamento da PTI recém-diagnosticada seja iniciado quando a contagem plaquetar for inferior a 30×10^9 /L (grau 2C), sendo que a maioria dos clínicos utiliza este valor limite meramente teórico que, até ao momento, não foi conclusivamente demonstrado em ensaios clínicos, nem como fidedigno, nem como incorreto.⁴ Foi demonstrado, porém, com base em estudos de coorte, que o acréscimo de mortalidade nos doentes com contagens plaquetares superiores a 30×10^9 /L resultou não de um quadro hemorrágico, mas sim de complicações do tratamento (alcançando 5,3% de mortalidade em terapêuticas de segunda linha ou superior).⁴ Contrariamente, doentes com valores inferiores a 30×10^9 /L apresentam uma alta taxa de mortalidade associada a quadros hemorrágicos (36,7% em doentes refratários ou em recaída), superior à associada a complicações da terapêutica (6,7%).⁴

Segundo o consenso internacional publicado mais recentemente, os fatores relevantes que contribuem para as decisões de orientação terapêutica são: a extensão e localização da hemorragia, a presença de comorbilidades que predis põem à ocorrência de

hemorragia (sabendo que o risco de hemorragia está aumentado em doentes idosos e nos doentes com história prévia de hemorragia), o tipo de atividade diária e de estilo de vida, a realização de intervenções médicas que potenciam o risco de hemorragia, a necessidade de co-administração de fármacos não relacionados com o tratamento da PTI que aumentem o risco de hemorragia, a acessibilidade aos cuidados de saúde, e as expectativas do doente.¹⁰

São igualmente relevantes para a decisão terapêutica a possível ocorrência de complicações induzidas pela terapêutica e a capacidade de tolerância dos efeitos colaterais.¹⁰ De facto, está demonstrado que grande parte da morbilidade associada à PTI é atribuível aos efeitos colaterais dos regimes de imunomodulação e imunossupressão prescritos, não resultando diretamente dos valores das contagens plaquetares.⁶¹ É igualmente importante valorizar o impacto da toxicidade do tratamento aplicado sobre a sobrevivência do doente, como no aumento da suscetibilidade do indivíduo a infeções graves após terapêutica imunossupressora, corticosteróides prolongados ou esplenectomia.⁶¹

No decorrer desta dissertação de Mestrado as evidências terapêuticas irão ser abordadas com base na nomenclatura presente em Patricia B. Burns, MPH, Rod J. Rohrich, MD, and Kevin C. Chung, MD M: The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *NIH Public Access* (Anexo 1)⁶²

Seleção de doentes para realização de terapêutica

Conforme previamente referido, a terapêutica raramente é indicada para contagens plaquetares superiores a $30 \times 10^9 /L$, em casos de ausência de outro distúrbio hemostático, cirurgia, trauma, uso concomitante de fármacos pró-hemorrágicos, ou estilo de vida e

hábitos que pressuponham um risco elevado de hemorragia, considerando, contudo, que o risco de hemorragia é uma variável multifatorial de avaliação complexa e nem sempre possível.^{10,60}

Foram apresentados pelo consenso internacional dados relativos à contagem de plaquetas para a maioria da população de doentes (Tabela 4); todavia, na prática clínica, as *guidelines* deverão ser aplicadas de forma individualizada a cada caso apresentado.^{4,10}

Tabela 4: Definição da resposta ao tratamento da PTI

Definição da resposta ao tratamento da PTI	
Resposta Completa (RC)	Contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9 /L$ em 2 avaliações com intervalo > 7 dias e ausência de hemorragia
Resposta (R)	Contagem de plaquetas $\geq 30 \times 10^9 /L$ e uma duplicação do valor basal em 2 avaliações com intervalo > 7 dias e ausência de hemorragia
Sem Resposta (SR)	Contagem de plaquetas $< 30 \times 10^9 /L$ ou um valor menor que duas vezes o valor basal ou presença de hemorragia. A contagem de plaquetas deve ser avaliada em dois ensaios com mais de um dia de intervalo
Perda da resposta completa (PRC)	Contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9 /L$ em duas avaliações com mais de um dia de intervalo e/ou presença de hemorragia
Perda de resposta (PC)	Contagem de plaquetas $< 30 \times 10^9 /L$ ou um valor menor que duas vezes o valor basal ou presença de hemorragia. A contagem de plaquetas deve ser avaliada em dois ensaios com mais de um dia de intervalo

Adaptado de *International working group (2007)*

Tratamento de primeira linha da PTI no adulto

Conforme descrito, o tratamento da PTI deve ser adaptado a cada indivíduo, tendo em conta não só as características clínicas já citadas, mas também a velocidade de aumento da contagem plaquetar necessária. ⁴

Como exemplo tem-se a relação da esplenectomia com uma probabilidade aumentada de eventos adversos a longo prazo, tais como surgimento de sépsis (risco de 1,4% no primeiro ano associado a uma letalidade de 50%, sendo que o agente infeccioso mais comum é o *Streptococcus pneumoniae*), ou as complicações provenientes de terapêutica imunossupressora. ⁴

De acordo com as *guidelines* internacionais da ASH (2011), a terapêutica de primeira linha deverá considerar:

- 1) Cursos longos de corticosteróides (por exemplo prednisona 1 mg/Kg por via oral, durante 21 dias), ao invés de cursos curtos (por exemplo dexametasona 40 mg por via oral, 4 dias) ou da utilização de IVIG (grau 2B); ⁴
- 2) Adição de IVIG à terapêutica com corticosteróides, nos casos em que há necessidade de um aumento rápido da contagem plaquetar (grau 2B); ⁴
- 3) Caso a terapêutica com corticosteróides seja contra-indicada, é utilizada IVIG ou Anti-D (em indivíduos não-esplenectomizados, Rh-positivos, com teste de anti-globulina direto (TAD) negativo) (grau 2C). Quando é usada Anti-D dever-se-á ter em atenção a possibilidade de hemólise grave ou mesmo fatal; ⁴
- 4) No caso do recurso a IVIG, a dose inicialmente recomendada é de 1 g/Kg, podendo ser necessária a sua repetição, ou a opção por doses mais elevadas, da ordem dos 2 g/Kg (grau 2B) ⁴.

Tratamento do doente adulto refratário à primeira linha, ou em recaída – terapêutica de segunda linha

A ocorrência de remissão completa após um curso de corticosteróides em primeira linha pode alcançar 60-80% com altas doses de dexametasona.⁶⁰ Conforme descrito na resenha histórica previamente apresentada, a esplenectomia tem sido utilizada há décadas como a principal opção em doentes resistentes após um curso de corticosteróides, resultando numa subida brusca na contagem plaquetar em cerca de 85% dos casos.⁶⁰ As recaídas encontram-se mais frequentemente nos dois primeiros anos pós-intervenção; contudo, cerca de 65% dos doentes encontram-se em remissão aos 5 a 10 anos após a intervenção, resultado este que parece ser superior ao conseguido com as restantes alternativas terapêuticas.⁶⁰ Atualmente, a esplenectomia laparoscópica é preferida à cirurgia aberta, devido à ocorrência de menor trauma cirúrgico (particularmente num doente trombocitopénico), menos dor pós-operatória, menor período de convalescença, e menor risco infeccioso, resultando numa diminuição da utilização de recursos de saúde, e do número e duração de internamentos.⁶⁰ Contudo, a verdadeira ocorrência destas vantagens da intervenção laparoscópica sobre a cirurgia aberta não está definida por falta de ensaios randomizados que comparem as duas abordagens.⁴

A maioria das complicações da esplenectomia são raras e preveníveis ou tratáveis; contudo, devem ser cuidadosamente consideradas na decisão pré-operatória.⁶⁰ As complicações peri-operatórias incluem a hemorragia, por vezes com necessidades transfusionais, infeção e trombose; as complicações a longo prazo abrangem a formação de hérnias e aderências intra-abdominais, trombozes e sépsis por bactérias encapsuladas.⁶⁰ Pelo risco desta última complicação, é aconselhada a vacinação pré-operatória contra pneumococo, meningococo e *Haemophilus influenza* do tipo B.^{4,60} Assim, recomenda-se a realização de esplenectomia tanto por via aberta como por via laparoscópica, devido à

sua semelhante eficácia, no caso de doentes clinicamente adequados (grau 1C).⁴ De facto, para o sucesso desta alternativa terapêutica é fundamental a seleção dos doentes com condições operatórias, sendo excluídos frequentemente aqueles com idades mais avançadas e os que apresentam comorbilidades graves associadas.⁶⁰

Após várias décadas de primazia da esplenectomia como terapêutica de segunda linha de eleição, surgiram nos últimos anos várias opções para abordagem do doente com PTI. Em 2010, Provan *et al* reviram as várias alternativas para tratamento de segunda linha nos casos de recaída ou refractariedade, nomeadamente esplenectomia, azatriopina, ciclosporina A, ciclofosfamida, danazol, dapsona, micofenolato de mofetil, rituximab e agonistas da trombopoietina (eltrombopag e romiplostin), concluindo que cada uma das opções é possuidora de vantagens únicas, em conjunto com limitações e riscos únicos, incluindo imunossupressão, neoplasias secundárias, hipertensão arterial e toxicidade hepática, entre outros, que devem ser considerados.⁴

As recomendações acerca destas opções terapêuticas não são ainda formais, devido à ausência de ensaios robustos, nomeadamente na avaliação dos fármacos de introdução mais recente; contudo, estudos randomizados e controlados já demonstraram a eficácia dos agonistas da trombopoietina, eltrombopag e romiplostin, em doentes esplenectomizados ou não-esplenectomizados com trombocitopenia persistente ou crónica, levando à sua aprovação comercial para utilização no tratamento da PTI crónica resistente aos corticosteróides, IVIG e/ou esplenectomia.⁴ Embora o seguimento de Farmacovigilância pós-aprovação seja curto, estes novos agentes aparentam ter um perfil de efeitos adversos satisfatório, embora tenham sido descritas trombozes venosas após a administração de eltrombopag em doentes com doença hepática crónica.⁴ Este fármaco também tem sido associado a hepatotoxicidade, com aumento de cerca de 3 vezes o limite superior da normalidade dos valores de alanina aminotransferase (ALT).⁴

O fármaco danazol, um esteroide sintético, tem sido utilizado na trombocitopenia multiplamente refratária do adulto, ou na PTI refratária no terceiro trimestre de gravidez através de uma administração de curto prazo em combinação com dose elevada de IVIG e corticosteróides.⁵⁸ No entanto, esta última abordagem tem vindo a demonstrar efeitos negativos sobre o desenvolvimento fetal, pelo que deverá ser evitada.⁵⁸

A experiência clínica é mais extensa com o anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximab e a sua utilização tem sido largamente difundida como alternativa à opção cirúrgica clássica (esplenectomia), não obstante efeitos secundários que, apesar de raros, podem condicionar uma morbimortalidade elevada, incluindo a leucoencefalopatia multifocal progressiva.⁴

Considerando a impossibilidade de determinar a sequência ideal de novas e clássicas terapêuticas em segunda linha, devido à ausência de ensaios clínicos comparativos, a ASH elaborou em 2011 algumas recomendações de consenso⁴:

1. Esplenectomia para doentes que não responderam à instituição de corticoterapia em primeira linha (grau 1B).⁴ O consenso internacional aconselha a um adiamento da sua realização até à fase crónica (> 12 meses), devido à possibilidade de alcançar a remissão da doença através de terapêutica médica; as exceções são a ocorrência de reações adversas às alternativas médicas, ou a preferência do doente pela terapêutica cirúrgica.⁶⁰
2. Utilização de agonistas dos recetores da trombopoietina em doentes com risco de hemorragia que tiveram uma recidiva após esplenectomia, ou não a realizaram por contraindicação (grau 1B), ou que recidivaram após uma só linha terapêutica (grau 2C);⁴
3. O rituximab pode ser considerado para doentes com risco hemorrágico que recidivaram após uma linha terapêutica (grau 2C);⁴

Os doentes que não alcançam a remissão ou recidivam após esplenectomia, e apresentam PTI grave ou risco de hemorragia que requer terapêutica, são classificados como PTI crónica. ⁴ De acordo com as diretrizes da ASH, e pelas razões previamente expostas, o tratamento do doente pós-esplenectomia sem clínica hemorrágica e com contagens plaquetares superiores a $30 \times 10^9 /L$ não é recomendado, devendo ser instituído para contagens superiores na presença de hemorragia ativa (grau 1C). ⁴

Situações Especiais – Idade Pediátrica

O tratamento de crianças e adolescentes segue os mesmos objetivos que o tratamento do adulto, tendo como finalidade uma contagem de plaquetas associada a uma hemóstase adequada, ao invés de uma contagem dentro dos valores de referência da população em geral. ^{4,9,21}

A maioria das crianças apresenta sintomas, independentemente de receber a terapêutica farmacológica inicial. ⁴

A decisão de introdução de terapêutica medicamentosa depende, essencialmente, de uma discussão pormenorizada com os cuidadores, contemplando a análise da qualidade de vida, dos efeitos colaterais, da eficácia dos medicamentos e da monitorização do risco de hemorragia. ⁴ O tratamento pode ser aconselhado em casos particulares limitados no tempo, como a impossibilidade de acompanhamento seguro, a realização de uma viagem ou a estadia a uma distância considerável do hospital, bem como a necessidade de procedimentos associados a risco hemorrágico. ⁴

Na adolescência, há ainda a considerar a ocorrência da menarca, e o potencial hemorrágico da menstruação, devendo o profissional de saúde orientar regularmente a anamnese no sentido de excluir a ocorrência de menometrorragias. ^{4,21}

A terapêutica com corticosteróides de longo curso deve ser evitada nas crianças com PTI aguda devido aos seus efeitos colaterais.^{4,9,21} Meta-análises comparando a administração de IVIG numa dose única de 0,8 a 1,0 g/Kg com a terapêutica com corticosteróides demonstraram que as crianças sob corticoides tinham menos 26% de probabilidades de atingir o objetivo primário do tratamento.⁴ De facto, a literatura sugere que a IVIG é mais eficaz do que os corticoides em idade pediátrica, enquanto nos adultos os resultados favorecem a terapêutica com corticóide.⁹ Assim, e na ausência de ensaios clínicos randomizados em idade pediátrica, tem vindo a ser recomendada prednisona na dose de 2 mg/Kg/dia durante 2 semanas, seguida de redução gradual da dose, em crianças com contagens plaquetares inferiores a 10×10^9 /L ou na presença de clínica hemorrágica, juntamente com IVIG.⁴

Os estudos comparando diferentes doses de anti-D obtiveram resultados contraditórios em relação à sua vantagem sobre a IVIG. Pelo risco aumentado de hemólise intravascular, a anti-D não é recomendada em crianças com anemia secundária a perdas por hemorragia, ou com evidência de hemólise auto-imune (síndrome de Evans).⁴

Relativamente à terapêutica com rituximab nesta faixa etária, estudos não controlados sugerem que o seu efeito resultou numa significativa subida na contagem de plaquetas, tanto em crianças com PTI primária como secundária⁶³, com efeitos colaterais apenas de grau ligeiro a moderado.⁶³

Com base nestes considerandos, as *guidelines* de 2011 da ASH recomendam para o tratamento de primeira linha de doentes pediátricos com indicação terapêutica a administração de uma dose única de IVIG (0,8 – 1,0 g/Kg) ou um ciclo curto de

corticosteróides (grau IB) e, no caso de crianças Rh-positivas não esplenectomizadas com TAD negativo, a administração de anti-D (grau 2B).⁴

O tratamento das crianças com PTI refratária ou recidivante inclui o rituximab ou doses altas de dexametasona (grau 2C).⁴

A esplenectomia é uma alternativa na PTI crónica refractária às restantes abordagens terapêuticas e/ou nos casos de diminuição relevante da qualidade de vida (grau 1B).⁴ Contudo, tendo em conta as complicações potencialmente graves da esplenectomia, a sua realização deverá ser equacionada após um período mínimo de 12 meses após o diagnóstico, excetuando-se os casos de doença grave.⁴

Situações Especiais - Gravidez

O tratamento da grávida com PTI difere entre a gravidez propriamente dita e o trabalho de parto; enquanto durante a primeira situação se mantém o limite teórico de plaquetas de $30 \times 10^9 /L$ para instituição de terapêutica, na segunda o risco hemorrágico do trabalho de parto condiciona a necessidade de intervenção imediata.^{4,58}

Em relação ao tratamento durante a gravidez, a terapêutica utilizada como primeira opção (grau 1C) são os corticosteróides ou a IVIG, dada a sua segurança para o feto e ausência de teratogenicidade; contudo, os corticoides podem exacerbar algumas patologias gravídicas, como a Diabetes Gestacional ou as alterações psiquiátricas no período pós-parto.⁴ Por outro lado, embora a IVIG seja considerada uma terapêutica segura, a sua administração pode provocar alguns efeitos secundários como febre, cefaleias, mialgias e rubor.⁶⁴ Para evitar estes efeitos secundários a administração intravenosa de IVIG deve ser lenta e associada a pré-medicação com anti-histamínico e/ou corticosteroide.⁶⁴

As restantes alternativas terapêuticas deverão ser evitadas sempre que possível, quer pelo risco acrescido de teratogenicidade comprovado (como com os agentes citotóxicos), quer pela ausência de estudos comprovativos da segurança, no caso da imunoglobulina anti-D, dos agonistas da trombopoietina ou do rituximab; embora este último fármaco tenha sido utilizado no tratamento de linfomas não-Hodgkin durante a gravidez, a relação risco-benefício de tratar agressivamente uma neoplasia durante a gestação não é necessariamente transponível para uma patologia benigna.⁶⁴

A esplenectomia é reservada para casos muito selecionados, devido ao difícil acesso cirúrgico durante o terceiro trimestre condicionado pelo tamanho do útero gravídico, e ao risco aumentado de abortamento quando realizada durante o primeiro trimestre; contudo, continua a ser uma opção terapêutica em casos refratários à primeira linha, considerando a ausência de segurança das alternativas.^{4,60}

A instituição de terapêutica durante o trabalho de parto, por outro lado, depende do risco hemorrágico materno associado ao parto natural, à cesariana, e à anestesia epidural, sendo determinada pelas contagens plaquetares mínimas necessárias para a realização em segurança destes procedimentos, decididas em conjunto com o anestesista e o obstetra.⁶⁵ Para segurança da mãe e do feto, a via de parto deverá ser decidida com base nas indicações obstétricas (grau 2C) e não nas contagens plaquetares.⁶⁵

É de referir que, independentemente da contagem plaquetar da mãe se encontrar dentro dos valores limites normais, o recém-nascido pode ser afetado pelos anticorpos anti-plaquetares maternos que atravessam a barreira placentar.⁶⁴

10. CONCLUSÃO

A forma mais comum de trombocitopenia isolada é a trombocitopenia imune primária. Esta patologia foi conhecida ao longo da História por várias outras denominações, sendo a mais duradoura, até muito recentemente, a “púrpura trombocitopénica idiopática”, recentemente alterada para “trombocitopenia imune primária”, devido ao reconhecimento progressivo da relevância dos mecanismos imunológicos subjacentes.

As conclusões que advêm da presente revisão tentam fornecer um contributo para a compreensão dos aspetos fisiopatológicos, epidemiológicos e terapêuticos no âmbito da trombocitopenia imune.

Apesar de a trombocitopenia ser conhecida há séculos e estudada há décadas, têm surgido avanços relevantes na descoberta dos mecanismos que estão na base fisiopatológica da doença, na sua apresentação, nos exames complementares de diagnóstico, nas manifestações clínicas da doença, e na identificação de importantes causas secundárias, culminando no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, de onde se destacam os agonistas da trombopoietina pela sua novidade. Todavia, apesar do recurso à abordagem cirúrgica ter diminuído, a esplenectomia continua a ser o tratamento com resultados mais duradouros nos casos de falência do tratamento de primeira linha da PTI.

Apesar de ser considerado um meio de diagnóstico impreciso no seguimento dos doentes com PTI, a contagem de plaquetas continua a ser o melhor (e único) biomarcador disponível para estes efeitos. A identificação do papel de linfócitos T e B nesta doença apresenta-se como uma das linhas de investigação com maior potencial no futuro

próximo, quer para uma melhor monitorização da resposta à terapêutica, quer para potenciar a seleção dos agentes ativos e caminhar no sentido de uma verdadeira terapêutica individualizada.

Deve ser realçada a importância da planificação de rastreios no âmbito de doenças infecciosas, nomeadamente a VHC e VIH, que permitam tomar medidas terapêuticas o mais adequada e atempadamente possível.

Deveremos destacar a questão das limitações em termos de prática clínica diária e Saúde Pública e resultantes da paucidade de publicações portuguesas sobre a doença. Realça-se a ausência de dados epidemiológicos consistentes quanto à incidência, prevalência, e distribuição etária e por género desta doença, bem como de revisões sistemáticas das medidas terapêuticas instituídas nos diversos Centros Hospitalares do País, e a resposta às mesmas.

Neste sentido, sugere-se que os estudos futuros privilegiem a obtenção de dados correspondentes à realidade de cada país, tendo em conta as variáveis socioeconómicas, para que seja possível uma análise diferencial do objeto de estudo, com vista à possível aplicação de normas padronizadas para a população portuguesa. Sugere-se, ainda, que a relação entre a infeção pelo *H. pylori* e a PTI seja um objeto de estudo a aprofundar em Portugal, tendo em conta a elevada prevalência nacional desta infeção, comparativamente a outros países desenvolvidos.

11. AGRADECIMENTOS

Neste breve espaço gostaria de agradecer e lembrar as pessoas que contribuíram para o desenvolvimento e concretização desta dissertação de Mestrado. Ainda que não seja possível mencionar todas as pessoas que, de certa forma, colaboraram para que a realização deste trabalho final fosse possível, transmito aqui as minhas sinceras palavras de agradecimento por todo o apoio prestado.

Em primeiro lugar, dirijo o meu agradecimento à Professora Doutora Ana Bela Sarmiento por todo o incentivo, disponibilidade, apoio prestado e pela sua orientação.

À Doutora Marta Isabel Pereira pela sua postura crítica no acompanhamento de todo o trabalho realizado, pelo apoio e pela afabilidade demonstrada.

À minha família pela forma como sempre acreditaram e deixaram o seu voto de confiança nas minhas capacidades, pelo apoio incondicional e pela força que sempre me transmitiram.

Ao meu namorado pela sua capacidade de dar força para lutar pelos meus objetivos e por estar presente na maioria dos momentos.

À minha amiga Maria Inês pela sua alegria e positivismo confiante que transmite, tendo dado o seu apoio nos momentos de maior ansiedade.

Aos meus colegas de estágio pela disponibilidade e compreensão.

12. ANEXOS

Anexo 1- Níveis de Evidência em estudos terapêuticos

Nível	Tipo de evidência
IA	Revisão sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR)
IB	ECR individuais com intervalos de confiança estreitos
IC	Todos ou Nenhum estudo
2 ^a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte
2B	Estudo individual de coorte (incluindo ECR de baixa qualidade, por exemplo com follow-up <80%)
2C	Pesquisa de “Outcomes”; Estudos ecológicos
3 ^a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de caso-controle
3B	Estudo de caso-controle individual
4	Séries de casos (e estudo de caso de pobre qualidade e estudo de caso-controle)
5	Opinião de perito, sem avaliação crítica explícita ou com base em pesquisas de base fisiológica ou princípios-base

Adaptado de *Patricia B. Burns, MPH, Rod J. Rohrich, MD, and Kevin C. Chung, MD M: The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. NIH Public Access*

13. BIBLIOGRAFIA

1. Barsam SJ, Psaila B, Forestier M, et al. Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(21):5723–32. doi:10.1182/blood-2010-11-321398.
2. Arruda VR, High KA, Disorders of Hemostasis. In: Harrison TR, Dan L. Longo, Anthony Fauci, Dennis Kasper, Stephen Hauser JJJ and JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; July 2011. p 988-1003.
3. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:306–12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233597>.
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther M a. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190–207. doi:10.1182/blood-2010-08-302984.
5. Cines DB, Bussel JB, Liebman H a, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511–6521. doi:10.1182/blood-2009-01-129155.
6. Thota S, Kistangari G, Daw H, Spiro T. Immune thrombocytopenia in adults: an update. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(9):641–50. doi:10.3949/ccjm.79a.11027.
7. Hemorrhagicus MM. Editorial, Comments & Views.
8. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386–93. doi:10.1182/blood-2008-07-162503.
9. Schulze H, Gaedicke G. Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? *Haematologica*. 2011;96(12):1739–41. doi:10.3324/haematol.2011.055830.
10. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:377–84. doi:10.1182/asheducation-2010.1.377.
11. James N George M, Donald M Arnold, MD Ms, Editor S, Lawrence LK Leung M, Editor D, Jennifer S Tirnauer M. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults Clinical manifestations and diagnosis.
12. Anoop P. Immune thrombocytopenic purpura: historical perspective, current status, recent advances and future directions. *Indian Pediatr*. 2012;49(10):811–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23144100>.

13. Manuscript A, Thrombocytopenia I. NIH Public Access. 2014;27(3):495–520. doi:10.1016/j.hoc.2013.03.001.Immune.
14. Mandell BF. The “T” in ITP remains. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(9):595. doi:10.3949/ccjm.79b.12009.
15. Douglas B. Cines, MD1, Howard Liebman, MD2, and Roberto Stasi M. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. 2010;46(215):1–19. doi:10.1053/j.seminhematol.2008.12.005.Pathobiology.
16. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol*. 2011;153(4):437–50. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08562.x.
17. Avicenna. The canon of Medicine of Avicenna.
18. Harrington, W.J., Minnich, V., Hollingsworth JW, & Moore CV (1951). Demonstration of a Patients, thrombocytopenic factor in the blood of Of, with thrombocytopenic purpura. *Journal Laboratory and Clinical Medicine*.
19. Wintrobe MM. Maxwell Myer Wintrobe. 2007;34(3):328–335.
20. Imbach P, d’Apuzzo V, Hirt A, Rossi E VM, Barandun S et al. High-dose intravenous gamma globulin Childhood., for idiopathic thromboctyopenic purpura in Lancet. 1981;1:1228-31.
21. Terrell DR1, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB GJ. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 85(3):174-.
22. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999;94(3):909–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419881>.
23. Lakshmanan S, Cuker a. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thromb Haemost*. 2012;10(10):1988–98. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04876.x.
24. Al-Mulla N, Bener A, Amer A, Laban MA. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: a population-based study in Qatar. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):269–272. doi:10.2223/JPED.1851.
25. Anatoly V. Rubtsov, Kira Rubtsova1, John W. Kappler, and Philippa Marrack1, 3 4. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *NIH Public Access*. 2011;9(7):494–498. doi:10.1016/j.autrev.2010.02.008.Genetic.
26. Guillermo J. Pons-Estel, MD, Graciela S. Alarcón, MD, MPH, Lacie Scofield, MSPH L, Reinlib, PhD, and Glinda S. Cooper P. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *NIH Public Access*. 2010;39(4):1–23. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.10.007.Understanding.

27. Appenzeller S, Marini R, Tereza L, Costallat L. Curva de Sobrevida e Fatores Prognósticos no Lúpus Survival Curve and Prognosis Factors in the Childhood Systemic Lupus Erythematosus. 2005:195–200.
28. Liu X, Peng J, Hou M. Restoration of T cell tolerance in primary ITP. *J Hematol Oncol*. 2012;5(Suppl 1):A5. doi:10.1186/1756-8722-5-S1-A5.
29. Carvalho L, Araújo MIAS, Carvalho EM. Immune response mechanisms to infections *. 2004;79(6):647–664.
30. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus*. 2011;9(3):262–73. doi:10.2450/2010.0080-10.
31. Liebman H a. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;1:212–8. doi:10.1182/asheducation-2008.1.212.
32. Naggie S. Management of Hepatitis C Virus Infection : The Basics.
33. C LP, G AM, S MD, L CC. Púrpura trombocitopénico imune asociado a infección por virus hepatitis C en paciente hemofílico. Caso clínico. 2010:1140–1143.
34. A. V. HOFFBRAND, P. A. H. MOSS JEP. Fundamentos em Hematologia. 6º ed. Artmed, 2013.
35. Lebano R, Rosato V, Masarone M, Romano M, Persico M. The effect of antiviral therapy on hepatitis C virus-related thrombocytopenia: a case report. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):59. doi:10.1186/1756-0500-7-59.
36. (2000) BL. *Helicobacter pylorii*: Epidemiology and Routes of transmission. The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health. 22: 283-297.
37. Cabrita J, Barros R, Cabral J, Guerreiro AS, Lopes AI, Manhente A MR, Neves BC, Oleastro M RP (2000) F and trends in H. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon área, Portugal (1900-1999). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 46(6):1029-1031.
38. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009;113(6):1231–40. doi:10.1182/blood-2008-07-167155.
39. Franchini M, Vescovi PP, Garofano M, Veneri D. *Helicobacter pylori*-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: a narrative review. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(5):463–8. doi:10.1055/s-0032-1305781.
40. Stasi R, Rossi Z, Stipa E, Amadori S, Newland AC PD. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 2005;118:414–9.

41. Suvajdzić N, Stanković B, Artiko V et al. Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets*. 2006;17:227–30.
42. Ahn ER, Tiede MP, Jy W, Bidot CJ, Fontana V AY. Platelet activation in Helicobacter pylori-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: eradication reduces platelet activation but seldom improves platelet counts. *Acta Haematol*. 2006;116:19–24. 20. Suvajdzić N, Stanković B, Artiko V,.
43. Inaba T, Mizuno M, Take S et al. Eradication of Helicobacter pylori increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur J Clin Invest*.
44. Tag HS, Lee HS, Jung S-H, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Korean J Hematol*. 2010;45(2):127–32. doi:10.5045/kjh.2010.45.2.127.
45. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: results from the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):821–32. doi:10.1007/s00228-011-1184-3.
46. Moulis G, Sommet A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L. Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets*. 2012;23(6):490–4. doi:10.3109/09537104.2011.633179.
47. O’Leary ST, Glanz JM, McClure DL, et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics*. 2012;129(2):248–55. doi:10.1542/peds.2011-1111.
48. Longhi F, Laks D. Trombocitopenia induzida por heparina. 2001;23(2):93–99.
49. Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. :668–674.
50. Wei A, Cowie T. Rituximab responsive immune thrombocytopenic purpura in an adult with underlying autoimmune lymphoproliferative syndrome due to a splice-site mutation (IVS7+2 T>C) affecting the Fas gene. *Eur J Haematol*. 2007;79(4):363–6. doi:10.1111/j.1600-0609.2007.00924.x.
51. GIOVANNI MARTINELLI PLZ, MASSIMO MAGAGNOLI, NICOLA VIANELLI ST. Incidence and prognostic significance of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with Hodgkin’s disease in complete hematological remission. *Sci Lett*.669–670.
52. Semple JW, Provan D. The immunopathogenesis of immune thrombocytopenia: T cells still take center-stage. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(5):357–62. doi:10.1097/MOH.0b013e3283567541.
53. McKenzie CGJ, Guo L, Freedman J, Semple JW. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013;163(1):10–23. doi:10.1111/bjh.12480.

54. Manuscript A. Pub Med Central CANADA. 2014;37(6):631–639. doi:10.1055/s-0031-1291373.Piecing.
55. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Perspectives Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia : report from the International Working Group. 2013;121(14):2596–2606. doi:10.1182/blood-2012-07-442392.The.
56. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:191–7. doi:10.1182/asheducation-2012.1.191.
57. Manuscript A, Mahabir VK, Ross C, et al. primary immune thrombocytopenia. 2014;90(2):121–126. doi:10.1111/ejh.12041.A.
58. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121(1):38–47. doi:10.1182/blood-2012-08-448944.
59. Gernsheimer TB. Thrombocytopenia in pregnancy: is this immune thrombocytopenia or ...? 198–202.
60. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. *How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment.*; 2012:960–9. doi:10.1182/blood-2011-12-309153.
61. Portielje JE a. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97(9):2549–2554. doi:10.1182/blood.V97.9.2549.
62. Patricia B. Burns, MPH, Rod J. Rohrich, MD, and Kevin C. Chung, MD M. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *NIH Public Access*. 2012;128(1):305–310. doi:10.1097/PRS.0b013e318219c171.The.
63. Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(5):e36698. doi:10.1371/journal.pone.0036698.
64. Inocência G, Coutinho L, Buchner G, Zulmira R. Idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:2012–2013. doi:10.1136/bcr-2012-007729.
65. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121(1):38–47. doi:10.1182/blood-2012-08-448944.