

Joana Filipa Ramos Simões

TROMBOCITOPENIAS AUTOIMUNES: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E TERAPEUTICA

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Celeste Lopes e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Joana Filipa Ramos Simões, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009169, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular. Mais, declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

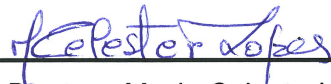
Coimbra, 11 de Julho de 2014

(Joana Filipa Ramos Simões)

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

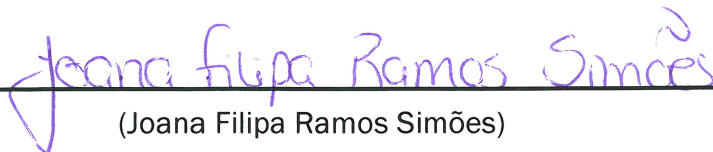
**TROMBOCITOPENIAS AUTOIMUNES:
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E TERAPEUTICA**

A Orientadora



(Prof. Doutora Maria Celeste Lopes)

A Aluna



(Joana Filipa Ramos Simões)

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Maria Celeste Lopes, pelo desafio que me propôs e por todo o tempo despendido durante a realização desta monografia, estando sempre disponível para esclarecer todas e quaisquer dúvidas que surgiram, um sincero bem-haja.

Um agradecimento especial à Doutora Margarida Farinha que prontamente se disponibilizou para me acompanhar durante a visita de aprendizagem que fiz ao Laboratório de Hematologia da Seção de Patologia Clínica do Hospital São Teotónio de Viseu. Agradeço, igualmente, à direção do Hospital São Teotónio de Viseu que permitiu esta visita.

Um reconhecimento à minha família, especialmente aos meus pais e irmã, sem o apoio dos quais nada teria sido possível e ao Fábio, pelas longas horas de paciência e por toda a motivação que me ofereceu. Por fim, a todos os amigos e colegas de faculdade, um sincero obrigado.

LISTA DE ABREVIATURAS

PTI – Trombocitopenia Autoimune

TPO – Trombopoietina

GP – Glicoproteína

ATP – Adenosina Trifosfato

ADP – Adenosina Difosfato

PDGF – Fator de Crescimento derivado de Plaquetas

FvW – Fator de Von Willebrand

EDTA – Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético

ADAMTS13 – disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I motif no. 13

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VHC – Vírus da Hepatite C

VHB – Vírus da Hepatite B

IgIV – Imunoglobulinas Intravenosas

VASPR – Vacina combinada contra o sarampo, a parotidite e a rubéola

Tregs – Células T Reguladoras

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

CMV – Citomegalovírus

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase / *Polymerase Chain Reaction*

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Principais etapas da formação e do desenvolvimento de megacariócitos. (*in* Sharathkumar and Shapiro, 2008)

Figura 2 – A estrutura das plaquetas (*in* Hoffbrand and Moss, 2011)

Figura 3 – Incidência da PTI de acordo com a idade e o género (*in* Frederiksen and Schmidt, 1999)

Figura 4 – O mecanismo fisiopatológico da PTI (*in* Kistanguri and McCrae, 2013)

Figura 5 – Tabela com recomendações de diagnóstico da PTI em crianças e adultos (*in* Provan *et al*, 2010)

ÍNDICE

RESUMO.....	2
ABSTRACT.....	2
1. INTRODUÇÃO.....	3
2. SANGUE – CONSTITUINTES E SUA FUNÇÃO.....	4
3. PLAQUETA – UMA CÉLULA ESPECIALIZADA.....	5
3.1 Produção de plaquetas.....	5
3.2 Estrutura e Função das plaquetas.....	6
3.3 Anomalias funcionais da plaqueta.....	8
3.4 Detecção de alterações nos parâmetros plaquetares.....	8
4. TROMBOCITOPENIA.....	9
4.1 Trombocitopenias Autoimunes.....	10
4.2 Trombocitopenias Trombóticas.....	10
4.3 Trombocitopenias Induzidas por fármacos.....	11
5. TROMBOCITOPENIA AUTOIMUNE.....	12
5.1 Epidemiologia.....	13
5.2 Fisiopatologia.....	14
5.3 Diagnóstico laboratorial.....	15
5.4 Terapêutica.....	17
5.4.1 <i>Terapêutica de 1ª linha</i>	18
5.4.2 <i>Terapêutica de 2ª linha</i>	19
5.4.3 <i>Outras terapêuticas</i>	21
5.5 Prognóstico.....	22
6. CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA.....	23

RESUMO

A trombocitopenia autoimune (PTI) é uma patologia hematológica em que o próprio organismo produz autoanticorpos que se ligam a glicoproteínas (GP) expressas na superfície das plaquetas, causando a sua destruição. A PTI pode afetar indivíduos de todas as idades, com maior taxa de incidência em crianças e em idosos. Indivíduos com uma baixa contagem de plaquetas apresentam um risco hemorrágico aumentado, incluindo hematomas espontâneos, hemorragias das mucosas ou hemorragias prolongadas devido a ferimentos. Os sintomas apresentados dependem da gravidade da trombocitopenia e variam significativamente de doente para doente. A fisiopatologia da PTI é complexa, envolvendo alterações na imunidade humoral e celular. A PTI é diagnosticada por exclusão ou seja, o diagnóstico é feito através da eliminação de outras possíveis causas, uma vez que a presença da patologia não pode ser confirmada a partir de um só exame. Após o diagnóstico, é importante adequar a terapêutica ao quadro clínico do doente em causa. Os corticosteroides integram a terapêutica de primeira linha mais comumente utilizada, havendo outras terapêuticas que poderão ser consideradas.

ABSTRACT

The auto immune thrombocytopenia (ITP) is a hematologic disorder in which are produced autoantibodies that bind to glycoproteins (GP) expressed on the platelet surface, causing their destruction. ITP can affect individuals of all ages, with highest incidence in children and the elderly. Patients with a low platelet count, have an increased risk of bleeding, including spontaneous bruising, mucosal bleeding or prolonged bleeding due to injury. The symptoms depend on the severity of thrombocytopenia and are highly variable from one patient to another. The pathophysiology of ITP is complex, involving changes in humoral and cellular immunity. ITP is diagnosed by exclusion, being the other causes of thrombocytopenia rejected, because the presence of the disease can not be confirmed from a single examination. After the diagnosis, it is imperative to adjust the therapy to the patient concerned. Corticosteroids remain the first-line therapy most commonly used, although there are other therapies that may be considered.

I. INTRODUÇÃO

Esta monografia é realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, e tem como tema “*Trombocitopenias Autoimunes: Diagnóstico Laboratorial e Terapêutica*”. A abordagem deste tema tem como objetivo principal o desenvolvimento de competências e o aprofundamento de conhecimentos em áreas como a Hematologia, a Imunologia, dando especial atenção à célula, à estrutura e à função das plaquetas e à patologia inerente, a PTI. O tema foi escolhido pelo meu interesse particular nesta patologia, tornando-o num desafio devido à complexidade que sempre encontrei na literatura relativamente à sua origem, diagnóstico e tratamento. Com o estudo que fiz, verifiquei que esta complexidade tem levado a uma intensa investigação e revisão científica, tendo sido alcançados avanços notáveis que têm permitido otimizar o diagnóstico e as terapêuticas. No entanto, ainda permanecem muitas questões sem resposta, pelo que são necessários mais estudos no sentido de elucidar os mecanismos moleculares e biológicos subjacentes à PTI para que, desta forma, se compreenda melhor esta patologia e se obtenha métodos de tratamento mais específicos e eficazes.

Início esta monografia com uma revisão sobre a produção, a estrutura e a função das plaquetas como forma de introduzir os conceitos gerais sobre esta patologia trombocitopénica. A seguir, desenvolvo o tema principal, focando a epidemiologia, a fisiopatologia e principalmente o diagnóstico laboratorial e as várias linhas e opções de tratamento.

A PTI é uma patologia hematológica que afeta doentes de todas as idades, géneros e raças. O termo “PTI” era utilizado para referir a “Púrpura Trombocitopénica Idiopática”. No entanto, hoje em dia, apesar de ainda não se compreender toda a fisiopatologia desta doença, sabe-se que esta envolve a produção de autoanticorpos que reconhecem glicoproteínas específicas presentes na superfície das plaquetas, havendo posteriormente, a destruição de plaquetas. Como tal, não é completamente correto utilizar o termo “idiopática” para caracterizar a patologia. Por outro lado, muitos dos doentes não apresentam púrpura aquando o diagnóstico. Assim, um Grupo de Trabalho Internacional recomendou, recentemente, que esta patologia fosse designada como “Trombocitopenia Autoimune”, mantendo a abreviação PTI. ^[1,10,21]

2. SANGUE – CONSTITUINTES E SUA FUNÇÃO

O sangue é um tecido conjuntivo líquido que tem como principal função a manutenção da vida através do transporte de oxigénio, nutrientes, produtos tóxicos, hormonas e anticorpos pelo organismo. O sangue tem uma composição complexa, onde cada elemento que o constitui tem uma função própria e essencial na manutenção do organismo. Assim, o sangue pode ser dividido em componente líquido, correspondente a cerca de 55% do volume total, e componente celular, correspondente a cerca de 45% do volume total.

A componente líquida é constituída pelo plasma, um líquido amarelado que permite a circulação dos restantes constituintes do sangue e o transporte de nutrientes, fármacos e produtos de excreção. O plasma desempenha, também, um importante papel na manutenção da pressão osmótica intravascular. Este é composto por 90% de água. Tem, também, na sua constituição proteínas, compostos orgânicos como enzimas, hormonas, anticorpos e vitaminas, aminoácidos, glucose e lípidos, compostos azotados e de excreção como a ureia, o ácido úrico e a creatinina e ainda sais inorgânicos.

Já a componente celular é constituída por glóbulos vermelhos, também designados como eritrócitos ou hemácias, células responsáveis pelo transporte de oxigénio desde os pulmões até aos tecidos e aí recolher os produtos do metabolismo celular, para serem reconduzidos até ao exterior através da respiração, por glóbulos brancos ou leucócitos, células que constituem o sistema imunitário e que protegem o organismo de infeções mediante vários mecanismos, e ainda, por plaquetas ou trombócitos, responsáveis pela coagulação, tendo um papel fundamental na resposta aquando de uma lesão vascular. ^[2,3]

A parte celular tem a sua origem nos órgãos hematopoiéticos, principalmente na medula óssea, baço, fígado e gânglios linfáticos. O processo pelo qual as células proliferam, amadurecem e finalmente atingem o sangue é denominado por hematopoiese. Quando se destina à produção de eritrócitos, este processo denomina-se eritropoiese e leucopoiese quando relacionada com a produção de leucócitos. Uma terceira linhagem destinada à produção de plaquetas denomina-se megacariopoiese e será a única linhagem abordada. ^[4]

3. PLAQUETA – UMA CÉLULA ESPECIALIZADA

As plaquetas são células especializadas anucleadas com um diâmetro de 2 a 4µm, que circulam na corrente sanguínea e que têm um tempo médio de vida de 7 a 10 dias. [4]

Estas células desempenham um papel fundamental na hemostase. A hemostase é composta por um conjunto de fenómenos biológicos e ocorre de forma imediata em resposta à lesão tecidual de um vaso sanguíneo, com a finalidade de estancar a hemorragia. O mecanismo hemostático inclui a hemostasia primária, a coagulação (hemostasia secundária) e a fibrinólise. É essencial que haja um equilíbrio entre os mecanismos referidos, uma vez que é necessário uma eficiente e rápida coagulação aquando de uma lesão vascular, no entanto esta deve ser controlada para que não haja formação de extensos coágulos. Após a reparação da lesão, deve haver destruição dos coágulos por processos de fibrinólise.

Em condições normais, as paredes dos vasos sanguíneos produzem mensageiros químicos que inibem a ativação das plaquetas, mas quando lesadas, expõe colagénio e libertam fatores que atraem plaquetas para o sítio lesado. Em repouso, a plaqueta é caracterizada por uma forma discoide, enquanto, que quando ativada, é caracterizada por uma forma esférica. [6,7,30]

3.1 PRODUÇÃO DE PLAQUETAS

As plaquetas são formadas a partir da fragmentação do citoplasma de megacariócitos, a sua célula precursora, que reside na medula óssea. [4,10,30]

Numa fase inicial da formação das plaquetas, ocorre a maturação e desenvolvimento dos megacariócitos, por exposição ao fator de crescimento trombopoietina (TPO). Os megacariócitos são as maiores células da medula óssea e o seu precursor, o megacarioblasto, surge por intermédio de processos de diferenciação a partir da célula hematopoiética totipotente. Durante a maturação, os megacariócitos aumentam de tamanho devido a uma massiva proliferação nuclear. Esta fase dura dias a estar completa e requer fatores de crescimento específicos de megacariócitos. Seguidamente, para desenvolver e libertar as plaquetas, os megacariócitos tornam-se poliplóides por endomitose, um processo também conduzido pela TPO. O megacariócito sofre replicação nuclear, ou seja, o número de lobos nucleares aumenta em múltiplos de dois através de ciclos de replicação de DNA sem que haja citocinese. O citoplasma torna-se granuloso e há formação de microvesículas no citoplasma que formam membranas demarcadoras de plaquetas. Numa fase final, são

desenvolvidas extensões citoplasmáticas, que conduzem à inclusão de grânulos e organelos nas plaquetas. Estas ramificações citoplasmáticas estendem-se pelos vasos sanguíneos sinusoidais onde vão ser fragmentadas por forças de cisalhamento. Dá-se então a libertação de plaquetas individuais para a circulação, finalizando a sua maturação durante a circulação. A produção diária de plaquetas na medula óssea é de $35 \times 10^9/L$, sendo o intervalo de referência, entre 150 e $300 \times 10^9/L$. [6,7]

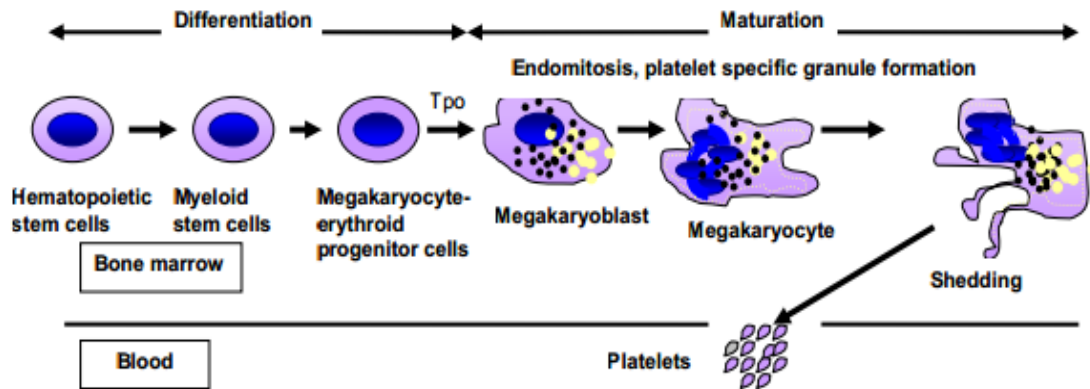


Figura I – Principais etapas da formação e do desenvolvimento de megacariócitos.

(in Sharathkumar and Shapiro, 2008)

3.2 ESTRUTURA E FUNÇÃO DAS PLAQUETAS

As glicoproteínas, como a GPIa, a GPIIb/IIIa ou a GPIb, que fazem parte do glicocálice, revestem a superfície das plaquetas e são muito importantes na adesão e agregação plaquetar. Tanto a membrana plasmática como o sistema canicular aberto são constituídos por fosfolípidos que, para além de aumentarem a adesão dos fatores de coagulação devido ao aumento da área de contacto, desempenham um importante papel na conversão do fator X de coagulação em fator X ativado (Xa) e da protrombina em trombina.

As plaquetas apresentam no seu interior grânulos densos e grânulos específicos- α , sendo que os primeiros contêm cálcio, nucleótidos como ATP e ADP e ainda serotonina, enquanto que os grânulos específicos- α contêm antagonista de heparina, fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), β -tromboglobulina, fibrinogénio, FvW (Fator de von Willebrand) e outros fatores de coagulação. Estes últimos são mais numerosos que os grânulos densos.

As plaquetas apresentam ainda lisossomas que contêm enzimas hidrolíticas e peroxissomas que contêm catalase. As plaquetas contêm proteínas similares às proteínas do músculo, permitindo-lhes assim mudar de forma. Normalmente, a plaqueta apresenta-se sob a forma discoide, mas quando estimuladas pela lesão de um vaso, mudam de forma, tornando-se esféricas com longos filamentos. [4,10]

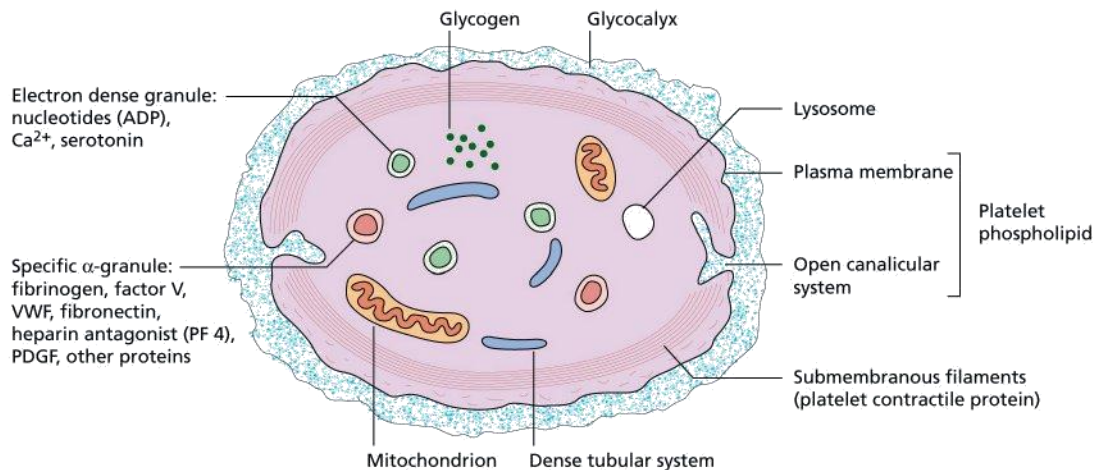


Figura 2 – A estrutura das plaquetas. (in Hoffbrand and Moss, 2011)

No centro da função das plaquetas estão as reações de adesão, secreção e agregação, que comandam a sua atividade coagulante. As plaquetas realizam funções relacionadas com a proteção do endotélio, sendo a sua principal função a formação do tampão mecânico durante a resposta hemostática normal à lesão vascular. [9]

Estas pequenas células especializadas também desempenham um importante papel durante a adesão e durante a agregação plaquetar. Quando ocorre a perda da continuidade do endotélio vascular, há exposição das fibras de colagénio. Neste momento, ocorre a secreção do FvW que se liga a uma proteína existente na membrana superficial das plaquetas, a GPIb. A ligação de FvW – GPIb expõe os sítios de ligação das GPIIb/IIIa com o fibrinogénio e o FvW conduzindo à agregação plaquetar. Depois da adesão, as plaquetas tornam-se mais esféricas e formam grandes pseudópodes que aumentam a interação entre as plaquetas adjacentes. A estas plaquetas de forma alterada vão agregar-se novas plaquetas. Por este processo forma-se o agregado de plaquetas denominado, tampão hemostático plaquetar.

As plaquetas apresentam ainda, atividade pro-coagulante. Depois da agregação das plaquetas, o fosfolípido exposto na membrana (fator 3 plaquetar) fica disponível para duas reações na cascata de coagulação. A primeira envolve os fatores IXa, VIIIa e X na formação do fator Xa. A segunda resulta na formação de trombina a partir da interação dos fatores Xa, Va e protrombina. [4,10,14]

3.3 ANOMALIAS FUNCIONAIS DAS PLAQUETAS

A eficácia da hemóstase pode estar comprometida quando há uma disfunção vascular, trombocitopenia ou alterações na função plaquetar e ainda, uma coagulação deficiente.

A diminuição da capacidade de resposta hemostática, resultantes de causas de origem plaquetar, pode dever-se a duas situações: devido à baixa contagem de plaquetas, ou seja, às anomalias quantitativas, ou devido a alterações funcionais das plaquetas, as anomalias qualitativas. ^[5]

Como já foi referido, a medula óssea produz, por dia, cerca de 35×10^9 plaquetas/L. No entanto, quando os megacariócitos apresentam defeitos de maturação ou são destruídos dentro da própria medula óssea, surge uma discrepância entre a massa megacariocítica e a produção de plaquetas. A megacariopoiese é ineficaz uma vez que os megacariócitos são numerosos mas a produção de plaquetas é deficiente. Por outro lado, podemos observar uma megacariopoiese eficaz e uma circulação deficiente de plaquetas, a nível vascular. Neste caso, podemos concluir que existe uma excessiva sequestração e destruição de plaquetas ao nível do baço, levando assim à baixa contagem de plaquetas. Todas estas anomalias quantitativas afetam o número de plaquetas em circulação, diminuindo a resposta hemostática. A nível estrutural, as disfunções das plaquetas ou anomalias qualitativas podem ser hereditárias ou adquiridas. As alterações hereditárias podem produzir várias anomalias ao longo da formação do tampão hemostático plaquetar. Já as alterações estruturais adquiridas podem ser devidas à ação de fármacos antiplaquetares como o clopidogrel ou a aspirina que, comumente, afetam as funções das plaquetas. ^[5,10,14]

3.4 DETEÇÃO DE ALTERAÇÕES NOS PARÂMETROS PLAQUETARES

A principal análise que é realizada para detetar alterações quantitativas é a contagem de plaquetas. Os métodos de contagem são muito numerosos talvez devido ao facto de nenhum ser inteiramente satisfatório. ^[8] Devido ao seu pequeno tamanho, à sua tendência para a adesão e agregação e à sua rápida desintegração, a contagem de plaquetas torna-se problemática.

Na contagem eletrónica de plaquetas existe uma prévia diluição do sangue, sendo as células posteriormente contadas através da microscopia ótica comum ou de contraste de fases ou ainda, por citometria de fluxo. A contagem eletrónica é um método que exige

aparelhos onerosos, no entanto permite-nos obter resultados muito próximos da realidade. A grande vantagem da contagem eletrónica será, para além da melhor determinação dos índices, o uso corrente deste método. Uma análise complementar que permite confirmar e avaliar a morfologia das plaquetas é a observação do esfregaço, sendo este, uma análise qualitativa, menos rigorosa, uma vez que a qualidade dos resultados depende de alguns princípios técnicos e de alguma aptidão do analista. [9,32]

O método eletrónico que tive oportunidade de observar no Laboratório de Hematologia do Serviço de Patologia Clínica, do departamento de Medicina Laboratorial do Hospital São Teotónio em Viseu, é o Contador baseado no Princípio de Coulter por impedância com EDTA. Este método permite a contagem de células sanguíneas em suspensão, uma vez que estas são forçadas a passar através de um tubo. Este tubo apresenta um pequeno orifício e são colocados dois elétrodos em ambas as extremidades do tubo estabelecendo-se, desta forma, uma corrente elétrica constante entre os dois elétrodos. Cada vez que uma célula passa pelo orifício, vai haver um aumento da resistência causando uma mudança na diferença de potencial elétrico entre os elétrodos. Os pulsos são então amplificados e contados. O aumento transitório da impedância no tubo por onde circula uma corrente elétrica é proporcional ao volume ocupado em cada instante de tempo pela partícula que o atravessa.

Existem outros parâmetros, como a capacidade de autoaglutinação, a coloração das plaquetas e o volume plaquetar, que poderão ser analisados no estudo da função plaquetar, dependendo do objetivo pretendido. [8,32]

4. TROMBOCITOPENIA

Trombocitopenia é o termo utilizado para classificar a baixa contagem de plaquetas ou trombócitos na corrente sanguínea. Esta diminuição pode resultar de distúrbios na produção de plaquetas devido, por exemplo, a infeções virais ou à toxicidade causada por alguns medicamentos. Esta falha na produção de plaquetas pode ainda ser devida a causas congénitas, como a mutação no recetor da trombopoietina c-MPL, no entanto este tipo de mutações é bastante raro. Quando a utilização das plaquetas ou a destruição e sequestração pelo baço excede a capacidade medular de produzir novas plaquetas, também se observa uma diminuição do número de plaquetas, ou seja, uma trombocitopenia. [14]

Com a diminuição do número de plaquetas existentes em circulação, ocorre um aumento do risco iminente de hemorragia, associada ou não a trauma. Estes sangramentos

são observados ao nível da pele como pequenas “pintas vermelhas”, as petéquias, ou quando um pouco maiores, como equimoses. Estas manifestações epidérmicas são características da púrpura, principal sinal desta condição patológica.

Como as plaquetas jovens são mais competentes que as senescentes é de esperar que, em indivíduos com o mesmo nível plaquetar, haja manifestações hemorrágicas com perfis diferentes. Um indivíduo que apresente trombocitopenia devido à rápida destruição terá menor risco hemorrágico do que um indivíduo com insuficiência medular e que, por isto, apresenta uma megacariopoiese ineficaz.

Podemos distinguir algumas classes de trombocitopenias como as trombóticas, as induzidas por fármacos e as autoimunes tendo em conta que existem diversas causas que originam uma trombocitopenia. ^[5,16]

4.1 TROMBOCITOPENIAS AUTOIMUNES

As trombocitopenias autoimunes são consideradas idiopáticas, uma vez que a sua causa não é totalmente conhecida. Este tipo de trombocitopenia é considerado autoimune, pois o próprio organismo desenvolve autoanticorpos contra as suas próprias plaquetas. Nesta circunstância, vai haver destruição de plaquetas a um ritmo superior ao de produção. Através de um mecanismo de compensação, a medula óssea reage à destruição de plaquetas através do aumento da sua produção, no entanto este não é suficiente.

A principal sintomatologia é o aparecimento de púrpura, com o desenvolvimento de petéquias e em casos mais severos, equimoses. Também o risco de sangramento se encontra aumentado devido ao número reduzido de plaquetas, havendo uma menor capacidade de resposta hemostática. ^[5,11,14]

4.2 TROMBOCITOPENIA TROMBÓTICA

A trombocitopenia trombótica envolve uma baixa contagem de plaquetas causada pela formação anormal de pequenos coágulos. Assim, grande quantidade de plaquetas fica retida nestes coágulos, não estando disponíveis para desempenhar a sua função de forma eficaz, aquando de uma lesão tecidual. Nesta patologia está envolvido um importante componente da coagulação sanguínea, o FvW. O FvW é produzido como um grande polímero e o seu catabolismo é feito através da metaloprotease designada por ADAMTS13. A deficiência da enzima proteolítica ADAMTS13 vai levar à circulação de grandes

moléculas de FvW, uma vez que a ação enzimática da ADAMTS13 está diminuída, causando um aumento da agregação plaquetar e consequentemente, a formação de trombos oclusivos de plaquetas.

Este tipo de trombocitopenia está, muitas vezes, associado ao síndrome urémico hemolítico - uma perturbação na qual se verifica a diminuição da quantidade de plaquetas, a destruição de glóbulos vermelhos e a supressão de função renal. Neste caso, os sinais e os sintomas são idênticos aos outros dois tipos. Verifica-se o aparecimento de púrpura e ainda, um maior risco de sangramento das mucosas. A incidência deste tipo de trombocitopenia ainda é desconhecida. [5,17]

4.3 TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR FÁRMACOS

Este tipo de trombocitopenia ocorre quando diversos fármacos são a causa da baixa contagem de plaquetas. Podemos verificar dois sub-tipos de trombocitopenias induzidas por fármacos: as imunes e as não-imunes. Existem alguns fármacos que podem formar um complexo anticorpo-fármaco-proteína que se deposita na superfície das plaquetas. Se o complemento se ligar ao anticorpo nesta sequência e esta ficar completa, vai ocorrer a lise das plaquetas. Este é o caso da trombocitopenia induzida por fármacos que induzem a ativação do sistema imune, uma vez que o organismo ataca as suas próprias plaquetas. Por outro lado, a trombocitopenia induzida por fármacos que não induzem a ativação do sistema imune ocorre quando determinados fármacos causam a diminuição da produção de plaquetas.

Alguns dos fármacos que podem estar na origem deste tipo de trombocitopenias são: antibióticos como o trimetoprim, o sulfametoxazol, a vancomicina ou a rifampicina, a heparina, antimaláricos como a quinidina ou a quinina ou ainda outros fármacos como a aspirina, o ibuprofeno ou o acetaminofeno. Quando se suspeita que um destes fármacos possa estar a causar trombocitopenia, este deve ser imediatamente suspenso e através do equilíbrio normal do organismo, o número de plaquetas voltará aos valores normais num curto espaço de tempo. Os sinais e os sintomas que caracterizam esta trombocitopenia são as manifestações purpúricas. [18,19]

5. TROMBOCITOPENIAS AUTOIMUNES

A Trombocitopenia Autoimune (PTI) é uma doença caracterizada pela diminuição da contagem de plaquetas, havendo um risco aumentado de manifestações hemorrágicas, normalmente limitadas à pele e mucosas. Pode ser considerada primária ou idiopática, ou seja, a sua causa é desconhecida, ou então secundária, isto é, associada a alguma patologia base. É uma patologia hematológica adquirida em que o próprio organismo ataca as suas plaquetas, destruindo-as a um ritmo muito superior ao ritmo de produção pela medula óssea. Neste caso, a diminuição da contagem de trombócitos no sangue periférico deve-se à produção de autoanticorpos plaquetares, que se fixam a recetores existentes na membrana das plaquetas. A origem ou a causa da produção destes anticorpos é ainda desconhecida. No entanto, suspeita-se que a queda abrupta do número de plaquetas se deve a uma infeção que tenha ocorrido duas a três semanas antes e em que o organismo destrói as plaquetas, aquando da eliminação da infeção.

O complexo anticorpo-plaqueta formado é reconhecido por macrófagos tecidulares que posteriormente removem as plaquetas da corrente sanguínea e as destroem. As infeções mais estritamente relacionadas com PTI são as infeções víricas VIH, hepatite C (VHC) e a infeção bacteriana por *Helicobacter pylori*. A PTI pode ainda ocorrer como uma condição de outra doença autoimune como o lúpus eritematoso sistémico ou a síndrome linfoproliferativo autoimune. Outro cenário possível é o aparecimento de trombocitopenia imune que se segue à vacinação VASPR, uma vacina pertencente ao Programa Nacional de Vacinação contra o sarampo, parotidite infecciosa e rubéola. Trombocitopenias associadas à vacinação são bastante comuns em crianças e raras em adultos. ^[11,15,20]

A principal sintomatologia da PTI é o aparecimento de púrpura, um tipo de hemorragia subcutânea que envolve o aparecimento de petéquias e equimoses. Pode haver, ainda, outras manifestações hemorrágicas como epistaxe, gengivorragia, menorragia ou hematúria. Muito raramente surgem hemorragias intracranianas ou em outros órgãos internos. As hemorragias são a principal causa de complicações sendo, por isto, a grande causa de morbilidade e mortalidade desta patologia. As contagens de plaquetas em doentes com PTI são inferiores a $100 \times 10^9/L$ e nenhuma outra causa óbvia é atribuída ao estado clinicamente evidente de trombocitopenia imune.

A trombocitopenia autoimune pode ser diferenciada em aguda ou crónica. A forma aguda desta patologia começa subitamente e normalmente segue-se de uma infeção viral em crianças com menos de 15 anos. Apresenta grande percentagem de remissão espontânea e

não se prolonga mais que dois a seis meses. A PTI aguda não tem predominância em nenhum dos géneros e normalmente são autolimitadas. Por outro lado, a forma crónica tem um início insidioso e tem maior incidência nos adultos, não precedendo nenhuma infeção. Nestes casos, é rara a remissão espontânea e normalmente persiste durante mais de seis meses. [12,21,28]

5.1 EPIDEMIOLOGIA

A PTI foi inicialmente considerada uma doença que afetava principalmente crianças e não havia predominância de género. No entanto, vários estudos realizados nos últimos anos demonstram que, na população adulta, a incidência da doença aumenta com a idade sendo o ratio de incidência mulher/homem de três para um nos adolescentes e adultos de meia-idade. A predominância de género em doentes com idade superior a 60 anos é mais ténue, ou seja, o ratio mulher/homem tende para 1, como se pode verificar na Fig.3. [26,27]

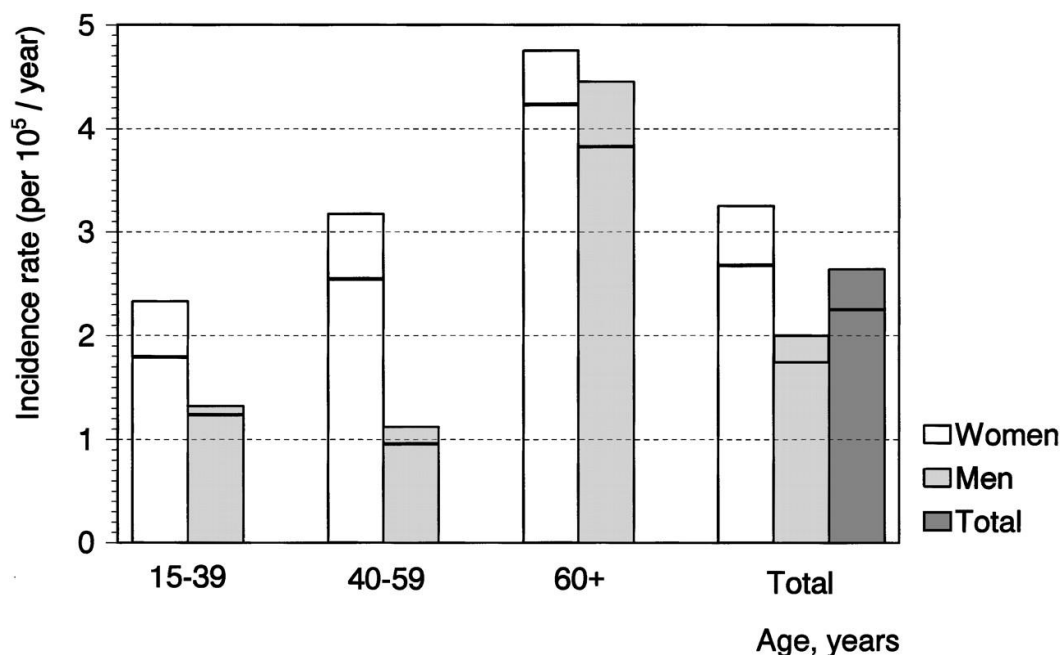


Figura 3 – Incidência da PTI de acordo com a idade e o género.

(in Frederiksen and Schmidt, 1999)

A PTI afeta doentes de todos os géneros, raças e idades, não estando demonstrado nenhum tipo de variação sazonal. No entanto, está descrito uma maior prevalência de PTI em mulheres com menos de 70 anos e uma maior incidência em homens com mais de 70 anos. [25]

A nível Europeu, a incidência anual estimada da PTI encontra-se entre 1-4 por 100 mil indivíduos, no entanto esta encontra-se aumentada nos Estados Unidos da América (EUA). A prevalência estimada é de 9,5 em 100 mil indivíduos e esta é comparável nos EUA e na Europa. Como a esperança média de vida está a aumentar na Europa é previsível que o número de doentes com PTI no futuro também aumente. Tendo em conta o envelhecimento da população e a grande incidência observada na população mais velha é provável que, conseqüentemente, a prevalência aumente, com o decréscimo da qualidade de vida dos doentes, uma vez que a remissão espontânea é bastante comum em crianças (PTI aguda) mas rara em adultos e idosos (PTI crónica).^[23,24]

5.2 FISIOPATOLOGIA

A causa da produção de autoanticorpos é desconhecida e é provável que mais do que uma etiologia esteja envolvida. Normalmente, os doentes com PTI apresentam anticorpos específicos contra vários determinantes antigénicos plaquetares como as glicoproteínas do complexo IIb/IIIa ou Ib/IX que se localizam na superfície de plaquetas, sendo estes anticorpos normalmente produzidos por clones das células B. A glicoproteína IIb/IIIa é reconhecida pelos autoanticorpos, no entanto os anticorpos que reconhecem o complexo de glicoproteína Ib/IX ainda não foram produzidos nesta fase (Passo 1 – Fig.4). Às plaquetas revestidas por anticorpos da classe IgG ligam-se células fagocíticas como os macrófagos ou células dendríticas, que possuem recetores para a fração Fc das IgG, que fagocitam e posteriormente destroem os trombócitos “estranhos” (Passo 2 – Fig.4). As células apresentadoras de antígenos, não só degradam a glicoproteína IIb/IIIa, amplificando assim a resposta imune inicial, mas também pode gerar determinantes antigénicos de outras glicoproteínas plaquetares (Passo 3 – Fig.4). Os macrófagos ativados expressam esses novos epítomos na superfície da célula, e vão levar à ativação e à proliferação de clones das células T-CD4 positivos (Passo 4 – Fig.4). Estes passam a informação a clones das células B (Passo 5 – Fig.4), que reconhecem antígenos de plaquetas, e são, assim, induzidos a proliferar e sintetizar autoanticorpos contra a GPIb/IX, além de amplificar a produção de anticorpos contra a GPIIb/IIIa (Passo 6 – Fig.4).^[21,22]

Numa pessoa saudável, existe um balanço entre células T efectoras e células T reguladoras. As células T reguladoras, também conhecidas como “Tregs”, são as principais células reguladoras da resposta imunológica. No entanto, doentes com trombocitopenia autoimune têm um defeito nas Tregs e na sequência de um ataque ambiental, tal como uma

infecção aguda, as células T e B auto-reativas são ativadas, não podendo estas ser controladas por Tregs. O aumento da auto-reatividade causa destruição das plaquetas. No caso da PTI existem ainda, mutações que parecem estar associadas com o TNF- α , fator que tem como papel principal a regulação das células do sistema imunitário e da morte celular. ^[1,21,28]

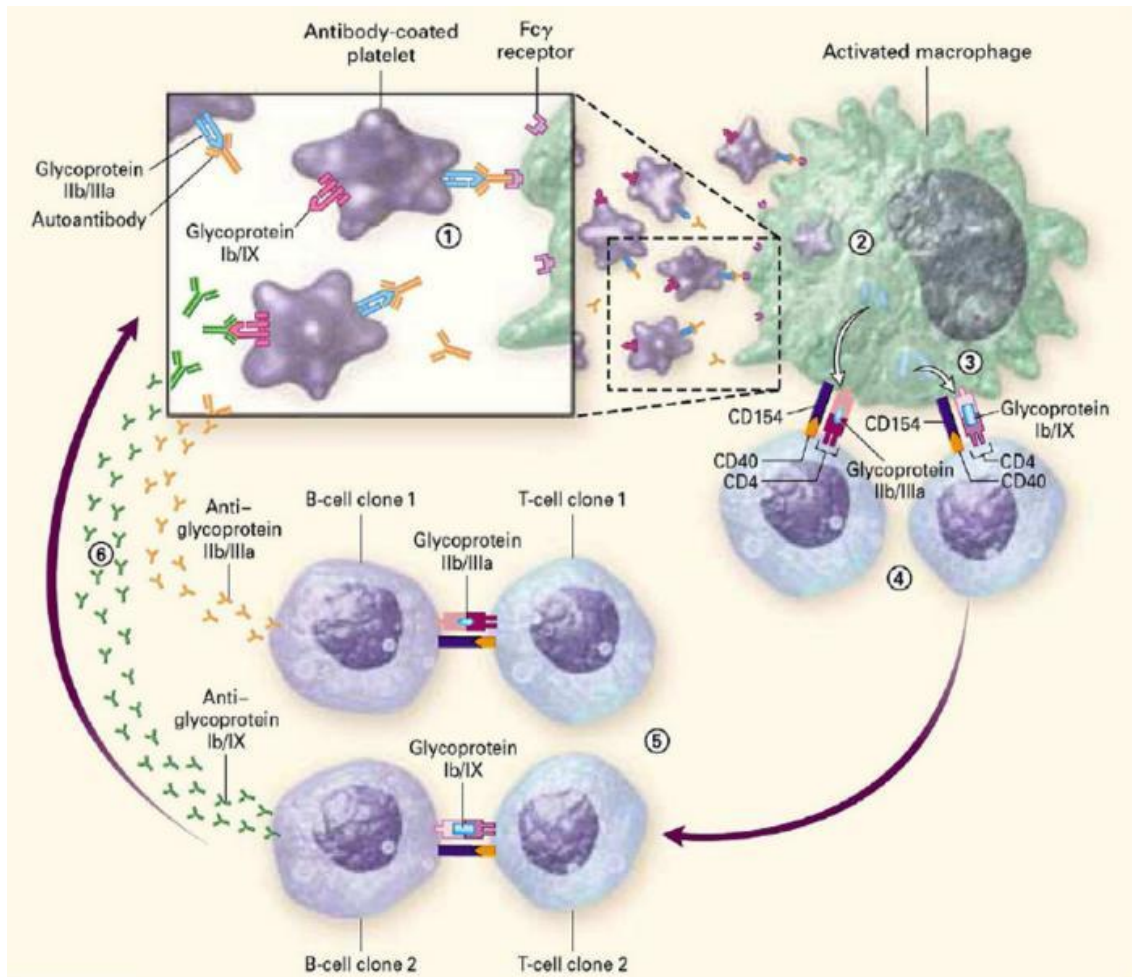


Figura 4 – O mecanismo fisiopatológico da PTI. (in Kistanguri and McCrae, 2013)

Hoje em dia, é demonstrada, cada vez mais, a importância da genética no tratamento da trombocitopenia autoimune. Alguns grupos étnicos têm uma maior prevalência de alguns alelos, sendo a terapêutica diferenciada a solução mais eficaz, uma vez que essa prevalência vai aumentar ou diminuir a resposta a determinadas terapêuticas. ^[5,21,30]

5.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico da PTI é bastante complexo uma vez que não existe qualquer tipo de teste ou exame que nos permita aferir se realmente será ou não PTI. Como se poderá então diagnosticar a PTI? O diagnóstico de exclusão é a resposta. O diagnóstico é, então, feito

através da eliminação de outras causas, uma vez que a presença da patologia não pode ser confirmada partir de um só exame. ^[11,14]

Existe uma grande heterogeneidade dos quadros clínicos possíveis em doentes com PTI. Estes podem apresentar púrpura, manifestações hemorrágicas subcutâneas como as petéquias e equimoses, podem apresentar ou não um antecedente de uma infeção viral nos dois meses anteriores, podem apresentar hemorragias das mucosas oral e nasal ou hematúria, podem sentir um cansaço aumentado mas que na maior parte das vezes é menosprezado sendo atribuído ao *stress* do dia-a-dia, ou ainda, serem por e simplesmente assintomáticos. ^[5,13]

Numa primeira fase, o diagnóstico baseia-se na histórica clínica e familiar do doente, numa boa anamnese e no hemograma com contagem de plaquetas. Se for verificada uma contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$, devem ser realizadas análises complementares que nos permitam diferenciar as várias causas de trombocitopenias. Relativamente aos estudos básicos, além do hemograma, podem ser realizados análises bioquímicas ao sangue e à urina. A fosfatase ácida é um parâmetro bioquímico que pode ser medido em doentes portadores de trombocitopenia autoimune. Nestes casos, é possível verificar um aumento de fosfatase ácida no soro, possivelmente devido ao aumento exagerado da destruição de plaquetas, uma vez que estas células contêm uma grande quantidade desta enzima. Podem ser ponderados alguns testes opcionais para excluir algumas hipóteses de diagnóstico. O esfregaço permite detetar plaquetas gigantes, agranulares ou demasiado pequenas, o que nos permite identificar outras causas para a doença e excluir doenças hematológicas malignas, uma vez que na PTI, o volume médio plaquetar se encontra normalizado ou ligeiramente aumentado. O medulograma permite excluir outros tipos de trombocitopenias ou diagnosticar hiperplasia megacariocítica, uma forma do organismo tentar compensar o aumento da destruição de plaquetas.

Podem realizar-se estudos imunológicos como a medição de anticorpos antiplaquetares para apurar a autoimunidade ou não da trombocitopenia, uma vez que estes anticorpos estão presentes em número aumentado em doentes com doenças autoimunes. O teste de consumo de antiglobulinas ou teste de Coombs, no qual o reagente de Coombs é adicionado ao soro para detetar a presença de determinados anticorpos que poderão estar ligados à superfície das células sanguíneas ou livres no plasma sanguíneo. Testes que demonstram a presença de anticorpos anti GPIIb/IIIa na superfície das plaquetas ou livres no plasma também são uma opção que oferece uma grande especificidade, apesar do seu valor no diagnóstico ser limitada pela baixa sensibilidade. ^[14,20,30,32]

Quando existem hemorragias estas devem ser analisadas através de estudos de coagulação, tendo em conta se é mucosa ou cutânea e a sua gravidade. Os doentes portadores de PTI apresentam uma contagem plaquetar baixa, e por isso, um tempo de sangria aumentado. O tempo de sangria é um exame laboratorial que permite avaliar defeitos da hemostasia primária, como distúrbios vasculares ou da função plaquetar, através da realização de um corte, com comprimento e profundidade padronizados. Assim, este exame permite medir o tempo necessário para a hemorragia cessar ou seja, a capacidade de resposta das plaquetas perante uma lesão tecidual. No entanto, não é um exame muito utilizado em diagnóstico devido às controvérsias que gera. Os restantes exames que poderão avaliar a coagulação apresentarão valores normais.

Estudos microbiológicos que permitem avaliar infeções virais como o HIV, VHC, e VHB, entre outros, são estudos ou análises complementares que podem ser realizados para excluir o diagnóstico de trombocitopenias imunes que apareçam como consequência de outros quadros clínicos. [21,29,33]

Basic evaluation	Tests of potential utility in the management of an ITP patient	or uncertain benefit
<ul style="list-style-type: none"> ● Patient history ● Family history ● Physical examination ● Complete blood count and reticulocyte count ● Peripheral blood film ● Quantitative immunoglobulin level measurement ● Bone marrow examination ● Blood group (Rh) ● Direct antiglobulin test ● <i>H pylori</i> ● HIV ● HCV 	<ul style="list-style-type: none"> ● Glycoprotein-specific antibody ● Antiphospholipid antibodies (including anticardiolipin and lupus anticoagulant) ● Antithyroid antibodies and thyroid function ● Pregnancy test in women of childbearing potential ● Antinuclear antibodies ● Viral PCR for parvovirus and CMV 	<ul style="list-style-type: none"> ● TPO ● Reticulated platelets ● Platelet survival study ● Bleeding time ● Serum complement

Figura 5 – Tabela com recomendações de diagnóstico da PTI em crianças e adultos.
(in Provan et al, 2010)

5.4 TRATAMENTO

Normalmente, a decisão de iniciar o tratamento baseia-se na presença ou ausência de manifestações hemorrágicas e na contagem de plaquetas. Em doentes com contagens inferiores a $30 \times 10^9/L$ devem receber tratamento independentemente das manifestações hemorrágicas. Com contagens superiores a $30 \times 10^9/L$ mas inferiores a $50 \times 10^9/L$ não está aconselhado qualquer tratamento a não ser que se verifiquem manifestações hemorrágicas. Nestes dois casos, deve haver um controlo rigoroso da evolução da patologia. Para doentes com uma contagem de plaquetas superior a $50 \times 10^9/L$ não está indicado tratamento, no

entanto deve ser feito um controlo regular da contagem de plaquetas e a análise da respetiva evolução. ^[5,21,29]

Algumas características, como o conhecimento da frequência de hemorragias, da idade, da existência de morbilidade ou da resposta a tratamentos previamente realizados, podem modificar o limite considerado a partir do qual se deve iniciar o tratamento. A resposta ao tratamento pode ser classificada como: completa - quando as contagens de plaquetas são superiores a $150 \times 10^9/L$; parcial - quando as contagens são superiores a $50 \times 10^9/L$ mas inferiores a $100 \times 10^9/L$; mínima - quando as contagens de plaquetas se mantêm inferiores a $50 \times 10^9/L$, devido à inadequabilidade do tratamento; ou ainda ausente, quando o tratamento não é eficaz, não se verificando qualquer aumento na recontagem plaquetar. ^[15,20]

- PTI NAS CRIANÇAS

A maior incidência de PTI em crianças regista-se entre os 2 e os 6 anos de idade. É de grande importância avaliar os efeitos secundários, tanto da doença como dos seus tratamentos, para que estas crianças tenham uma maior qualidade de vida. Para crianças que necessitem de tratamento, uma terapêutica adequada de corticosteroides ou Imunoglobulinas Intravenosas, resulta, geralmente, numa rápida recuperação. A esplenectomia deve ser reservada para crianças portadoras de trombocitopenia persistente com manifestações hemorrágicas graves.

As decisões tomadas na escolha da terapêutica do adulto são mais complexas do que as da criança, já que a maioria dos casos evoluem para doença crónica e o risco hemorrágico é bastante maior. ^[29]

5.4.1 Tratamento de Primeira Linha

Existem duas terapêuticas a que se recorre como primeira linha de tratamento de PTI, para que haja um aumento rápido da taxa de plaquetas, os glucocorticoides e as imunoglobulinas intravenosas. ^[13,14]

- GLUCOCORTICOIDES

A prednisona é o glucocorticoide mais utilizado numa dose habitual de 0,5 a 2mg/kg/dia. Sendo um corticosteróide, é de grande importância controlar a duração do tratamento para que seja possível minimizar os efeitos secundários que poderão estar associados a este grupo farmacológico. Assim, a evolução do tratamento deve ser avaliada nas primeiras duas semanas, devendo haver uma redução da dose inicial nas 4 a 6 semanas

seguintes, de forma a realizar o desmame. Se o doente não responder positivamente a esta terapêutica não se deve aumentar a dose de prednisona, já que os efeitos secundários como as alterações do metabolismo da glicémia e dos lípidos, a debilidade muscular e o aparecimento precoce de osteoporose, podem ser potenciados.

A dexametasona, outro glucocorticoide, é uma das alternativas à prednisona. Neste caso, a dose habitualmente recomendada será de 40mg/dia, durante 4 dias, de duas em duas semanas até um máximo de três ciclos. Este é um tratamento mais limitado na duração, apresentando vantagens na adesão à terapêutica, e por isso na sua eficácia. Os corticosteroides podem estar muitas vezes associados a outras terapêuticas, pois está demonstrado o aumento da eficácia da resposta quando um doente utiliza uma terapêutica combinada. [21,29,33]

- IMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

As imunoglobulinas intravenosas (IgIV) são utilizadas de forma a complementar aos glucocorticoides e apenas são utilizadas em doentes que apresentam hemorragias graves e que, por isso, necessitam de uma rápida resposta, uma vez que produzem um aumento bastante rápido da contagem de plaquetas. As IgIV devem ser administradas durante dois dias numa dosagem de cerca de 1g/kg/dia e podem ser administradas a doentes que realizaram ou não esplenectomia. Pensa-se que o mecanismo de ação destas imunoglobulinas passe pelo bloqueio dos recetores de Fc dos macrófagos ou pela modificação da produção dos autoanticorpos. A Imunoglobulina Humana Específica Anti-D (Rh) é uma proteína que reconhece e posteriormente se liga ao antígeno D (Rh) presente na superfície das células, inibindo a *clearance* de plaquetas opsonizadas pelo baço. Esta terapêutica só será eficaz em doentes D (Rh) positivos e que não tenham sofrido esplenectomia. [20,21,29]

5.4.2 Tratamento de Segunda Linha

Quando existe uma recaída ou o doente não responde eficazmente aos tratamentos de primeira linha é necessário optar por um de segunda linha. [29]

- ESPLENECTOMIA

A esplenectomia é um dos tratamentos que apresenta maior percentagem de remissões completas, sendo o tratamento mais eficaz contra a PTI. Este está indicado como tratamento de segunda linha em doentes com PTI persistente ou crónica. Não se deve realizar esta intervenção cirúrgica em doentes com PTI diagnosticada a menos de 6 meses,

tendo em conta que a probabilidade de haver remissão espontânea é bastante alta, especialmente em crianças. Não existem contraindicações específicas para a realização da esplenectomia em doentes com PTI, no entanto o aumento da taxa de morbilidade está diretamente relacionada com fatores como a obesidade, a idade avançada, e patologias crónicas que possam já existir. [20,29,33]

- AGENTES INDUTORES DA MEGACARIOPOIESE

A TPO é um fator de crescimento que regula a proliferação e maturação dos megacariócitos. Assim, o uso de TPO recombinante foi uma estratégia desenvolvida para o tratamento da trombocitopenia. Os agentes indutores da megacariopoiese são uma alternativa para os doentes em que está contraindicado a remoção do baço. Este é um tratamento que apresenta uma elevada eficácia e está associado a baixa toxicidade. Os agentes indutores da megacariopoiese são fármacos que têm como mecanismo de ação a estimulação do recetor de TPO, havendo desta forma um aumento na produção de plaquetas. Os dois agonistas dos recetores da TPO mais usados são o romiplostim e o eltrombopag.

O romiplostim é um fármaco que mimetiza a ação da TPO, principal fator de crescimento que regula a proliferação e a maturação megacariocítica, e que é administrado por via subcutânea. O tratamento inicia-se com uma dose de 1µg/kg, administrado uma vez por semana, aumentando de semana para semana, até atingir a cifra plaquetar desejada. O romiplostim leva cinco dias a aumentar a contagem de plaquetas e atinge o seu efeito máximo duas semanas após a primeira administração, não sendo um tratamento eficaz em trombocitopenias autoimunes agudas, devido à sua resposta terapêutica lenta. Os efeitos secundários mais comumente reportados são cefaleias ligeiras.

O eltrombopag é outro agente indutor da megacariopoiese no entanto este é administrado por via oral. A dose inicial utilizada neste tratamento é de 50mg/dia, obtendo a resposta máxima duas semanas após o início do tratamento. Neste tratamento é necessário ter atenção a origem étnica do doente, pois as doses podem ser excessivas ou insuficientes de raça para raça. Os efeitos secundários mais frequentemente reportados são as cefaleias e alterações na função hepática.

Desta forma, para os tratamentos com agentes indutores da megacariopoiese deve haver um acompanhamento que permita a avaliação da evolução da resposta a este tratamento, permitindo uma manutenção das doses mais segura, otimizando a terapêutica.

[6,7,21,29]

5.4.3 Outras Opções de Tratamento

Existem outras opções terapêuticas para o tratamento da PTI no entanto, a sua duração e as suas taxas de resposta variam muito.

O rituximab (anti-CD20) é um anticorpo monoclonal específico para o recetor CD20 presente nos linfócitos B que habitualmente é administrado pela via intravenosa. Os efeitos secundários normalmente reportados devem-se sobretudo à primeira administração e incluem náuseas, urticária com ou sem sensação de sufoco, febre, prurido, irritação da garganta e arritmias. Estes efeitos são geralmente leves e transitórios. ^[21,29,33]

Os alcaloides da vinca, a vincristina e a vimblastina, as ciclofosfamidas e a azatioprina são opções, utilizadas em quimioterapia, para o tratamento da PTI, devido à sua ação citotóxica e imunossupressora. Normalmente estes apenas são usados em doentes que não respondam positivamente aos corticosteroides, ao rituximab ou à esplenectomia. ^[29]

Existem ainda, os concentrados de plaquetas que devem ser restringidos a situações especiais como por exemplo, procedimentos cirúrgicos ou traumáticos. Os concentrados de plaquetas são utilizados, em adultos, para prevenir manifestações hemorrágicas em doentes com baixas contagens de plaquetas, quando não pode ser substituída por outra alternativa terapêutica mais segura, sendo por isso, de extrema importância ponderar a relação risco/benefício desta terapêutica. A administração destes concentrados é feita através de transfusões profiláticas quando o doente é portador de trombocitopenia secundária a outra patologia mas sem hemorragia ativa ou então, através de transfusões terapêuticas se o doente apresentar hemorragias resultantes da trombocitopenia. A decisão de administrar ou não os concentrados plaquetares deve ser baseada na avaliação laboratorial que inclui hemograma com contagem de plaquetas, na avaliação clínica e ainda, noutros parâmetros que sejam considerados apropriados, tendo em conta o quadro clínico do doente. Os concentrados plaquetares devem ser sempre submetidos a leucodepleção e posteriormente conservados a 22°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) sobre agitação contínua, durante um período máximo de 5 dias. Para avaliar o resultado pode realizar-se contagem de plaquetas 60 minutos e 24 horas após a transfusão. A administração destes concentrados deve cumprir os requisitos legais de hemovigilância definidos no Decreto-Lei nº 267/2007 de 24 julho (Diário da República Iª serie-nº 141-24 de julho de 2007). ^[29,30]

4.5 PROGNÓSTICO

Aproximadamente 80% das crianças têm uma remissão espontânea da patologia e quase 90% das crianças recupera totalmente. Mais de 50% dos doentes recupera dentro de 4 a 8 semanas e só cerca de 2% dos doentes morre, devido, normalmente, a complicações hemorrágicas internas. Nos adultos, apenas 2% apresenta remissão espontânea, no entanto, aproximadamente 64% dos adultos consegue recuperar completamente. Cerca de 30% dos doentes apresenta a forma crónica desta patologia e aproximadamente 5% dos doentes morre de crises hemorrágicas graves. As complicações mais frequentemente reportadas são a hemorragia intracraniana, os efeitos secundários dos corticosteroides ou ainda, infeções pneumocócicas em doentes que fizeram esplenectomia. É essencial que haja um seguimento individualizado dos doentes portadores de PTI em função da estabilidade das recontagens plaquetares feitas e da terapêutica escolhida. ^[15,22,29]

6. CONCLUSÃO

A fisiopatologia da PTI, apesar dos grandes avanços alcançados, ainda não é totalmente conhecida. As manifestações hemorrágicas são as manifestações clínicas mais comuns, sendo a causa que mais complicações graves origina. Tanto o diagnóstico de exclusão como a escolha da terapêutica mais adequada são processos complexos, devendo por isso, haver uma avaliação individualizada de cada doente que permita otimizar as escolhas realizadas pelos profissionais. A PTI é normalmente autolimitada em, aproximadamente, 80% das crianças. No entanto, evolui para a forma crónica em 80% dos adultos.

Nas últimas décadas observaram-se progressos significativos no que respeita à descoberta de novas classes de agentes terapêuticos e à compreensão da fisiopatologia da doença. No entanto, ainda não foram realizados muitos estudos aleatorizados, o que faz com que as decisões relacionadas com o tratamento permaneçam dependentes da experiência clínica e do diagnóstico por exclusão, em vez da alta qualidade de evidências de ensaios clínicos. Existem também poucos fatores de risco reportados e validados sobre as respostas às diversas terapêuticas.

Assim, como conclusão geral da informação que recolhi, deixo como nota que estão a ser feitos esforços no sentido de tornar a PTI uma patologia de diagnóstico próprio e não de exclusão, com diretrizes e *guidelines* que permitam aos profissionais de saúde tomar decisões seguras e mais adequadas a cada paciente. ^[33]

BIBLIOGRAFIA

1. McCrae, Keith (2011), “Immune thrombocytopenia: No longer ‘idiopathic’”. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*, **78** (6).
2. American Society of Hematology (2014), “For Patients”. Página consultada a 27.02.2014 <<http://www.hematology.org/Patients/Basics>>
3. Dean, Laura (2005), “Blood and the cells it contains” in Laura Dean (org.), *Blood Groups and Red Cell Antigens*. US: NCBI.
4. Hoffbrand, Victor and Moss, Paul (2011), “Platelets, blood coagulation and haemostasis”, in Victor Hoffbrand e Paul Moss (Orgs.), *Essential Haematology, Includes Desktop Edition, 6th Edition*. Porto: Wiley-Blackwell, 314-329.
5. Hoffbrand, Victor and Moss, Paul (2011), “Bleeding disorders caused by vascular and platelet abnormalities”, in Victor Hoffbrand e Paul Moss (Orgs.), *Essential Haematology, Includes Desktop Edition, 6th Edition*. Porto: Wiley-Blackwell, 330-344.
6. Machlus, Kellie R. and Joseph E. Italiano (2013), “The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation”. *The Journal of Cell Biology*, **201** (6), 785-796.
7. Jonathan N. Thon and Joseph E. Italiano (2010), “Platelet Formation”. *Semin Hematol*, **47**(3), 220–226.
8. Harrison, Paul et al. (2001), “An interlaboratory study of a candidate reference method for platelet counting”. *American journal of clinical pathology*. Consultado a 11.03.2014 <<http://ajcp.ascpjournals.org/content/115/3/448.long>>
9. Harrison, Paul (2000), “Review”. *British Journal of Haematology*, **111**, 733-744.
10. Sharathkumar, A. Anjali and Shapiro, Amy (2008), *Platelet function disorders second edition*. Indianapolis: Indiana Hemophilia and Thrombosis Center.
11. Junior, Paulo (2007), “Púrpura trombocitopênica imune: diagnóstico e tratamento”. *Pediatria (São Paulo)*, **29** (3), 222-231.
12. Farid, J et al. (2012), “Clinical presentations in immune thrombocytopenic purpura”. *Journal of Ayub Medical College*. Consultado a 7.04.2014 <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24397048>>
13. Cines, B. Douglas and Bussel, B. James (2005), “How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)”. *American Society of Hematology*. Consultado a 2.04.2014 <<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/106/7/2244>>

14. Oliveira, Halley (1978), *Hematologia Clínica. Princípios de fisiopatologia, estudo clínico, diagnósticos e orientação terapêutica das enfermidades do sangue*. Rio de Janeiro – São Paulo: LIVRARIA ATHENEU.
15. National Heart, Lung and Blood Institute (2014), “What Is Immune Thrombocytopenia?” Página consultada a 28.04.2014 <<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/itp/>>
16. National Heart, Lung and Blood Institute (2014), “What Is Thrombocytopenia?” Página consultada a 28.04.2014 <<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/thcp/>>
17. Zheng (2013), “Structure–function and regulation of ADAMTS-13 protease”. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **11**, 11–23.
18. Visentin, Gian Paolo and Liu, Chao Yan (2007), “Drug Induced Thrombocytopenia”. *Hematol Oncol Clin North Am*, **21** (4), 685–VI.
19. Aster, Richard H. and Bougie, Daniel W (2007), “Drug-Induced Immune Thrombocytopenia”. *The New England Journal of Medicine*. Consultado a 22.04.2014 <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra066469>>
20. Neunert, Cindy et al (2011), “The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia”. *Blood Journal*. Consultado a 3.05.2014 <<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/bloodjournal/117/16/4190.full.pdf?ss-checked=1>>
21. Kistanguri, Gaurav and McCrae, Keith R. (2013), “Immune Thrombocytopenia”. *Hematol Oncol Clin North Am*, **27** (3), 495–520.
22. Medscape (2014), “Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Follow-up”. Página Consultada a 05.05.2014 <<http://emedicine.medscape.com/article/779545-followup#a2649>>
23. Michel, Marc (2009), “Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients”. *European Journal of Haematology*, **82** (71), 3–7.
24. SEGAL, J. B. and POWE, N. R. (2006), “Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data”. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **4** (11), 2377–2383.
25. Terrell, Deirdra R. et al (2009), “The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports”. *American Journal of Haematology*, **85** (3), 174–180.
26. Schoonen, W. Marieke et al (2009), “Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database”. *British Journal of Haematology*, **145** (2), 235–244

27. Frederiksen, Henrik and Schmidt, Kai (1999), “The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age”. *Blood*, **94** (3).
28. Johns Hopkins Medicine (2014), “Round 8: Autoimmune Thrombocytopenia”. Página Consultada em 13.05.2014 <<http://www.hopkinsarthritis.org/physician-corner/rheumatology-rounds/round-8-autoimmune-thrombocytopenia/>>
29. Alonso, Miguel and García, Vicente (2011), *Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de Consenso*. Madrid: Prodrug Multimedia, S. L.
30. Cines, Douglas B. et al (2011), “The Handbock – Immune Thrombocytopenia”. *The European School Of Haematology*. Página Consultada a 16.03.2014 <<http://itponline.forumservice.net/>>
31. George, Francisco (2012), “*Utilização clinica de concentrados plaquetários no adulto*”. Norma da Direcção Geral de Saúde. Nº 010/2012, 1–7.
32. Barbara J. Bain. (2006), *Blood cells: a practical guide*. Victoria: Blackwell Publishing
33. Provan, Drew et al (2010), “International consensus report on the invenstigation and management of primary immune thrombocytopenia”. *Blood*, **115** (2), 168–187.