

**ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS**

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO E DO TRATAMENTO  
DA TROMBOCITOPENIA IMUNE CRÔNICA EM 10 ANOS NO CENTRO  
INFANTIL BOLDRINI - ESTUDO RETROSPECTIVO**

**Denise Temoteo da Rocha**

Campinas –SP

2018

**Denise Temoteo da Rocha**

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO E DO TRATAMENTO DA  
TROMBOCITOPENIA IMUNE CRÔNICA EM 10 ANOS NO CENTRO  
INFANTIL BOLDRINI - ESTUDO RETROSPECTIVO**

**Trabalho de Conclusão do Curso de Pós Graduação em Hematologia e Banco de Sangue, ministrado na Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto.**

**Orientadora: Dra. Mônica Pinheiro de Almeida Veríssimo**

**Co-orientadora: Dra. Regina Maria Holanda de Mendonça**

Campinas-SP

2018

## RESUMO

A maioria das crianças com trombocitopenia imune (PTI) apresenta curso de curta duração, porém as complicações, apesar de serem muito raras, podem ser significativas e causam medo e ansiedade nas famílias das crianças com PTI. Consequentemente haverá redução da qualidade de vida das crianças devido às restrições impostas às atividades diárias para evitar traumas. A identificação de preditores de recuperação seria benéfica para melhorar as decisões de tratamento e a qualidade de vida das crianças e de suas famílias. Este estudo busca relacionar o prognóstico dos pacientes com as variáveis envolvidas com a evolução clínica dessa patologia. Os objetivos deste projeto são: (1) analisar a evolução dos pacientes portadores de PTI crônica; (2) identificar as variáveis preditoras de cronicidade; (3) identificar padrões de resposta aos tratamentos propostos. Será realizado um estudo retrospectivo, baseado na revisão de dados clínicos coletados de 103 prontuários médicos dos pacientes diagnosticados com trombocitopenia imune crônica e acompanhados no Centro Infantil Boldrini, em Campinas(SP), no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017. As seguintes variáveis serão analisadas: contagem plaquetária, idade ao diagnóstico, o sexo, a presença ou não de colagenoses, a presença de doenças autoimunes e imunodeficiências, a relação com infecções prévias e imunizações recentes, as manifestações hemorrágicas e os tratamentos realizados.

Palavras-chave: trombocitopenia/plaquetas/imune/crianças/adolescentes

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>05</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>13</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1 OBJETIVOS GERAIS.....</b>	<b>13</b>
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODO.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO.....</b>	<b>13</b>
<b>4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....</b>	<b>14</b>
<b>4.3 PROCEDIMENTOS.....</b>	<b>14</b>
<b>4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....</b>	<b>14</b>
<b>4.5 PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>16</b>
<b>4.7 ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>16</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>23</b>

## ANEXOS

## 1. INTRODUÇÃO

### **Definição e nomenclatura**

Trombocitopenia imune (PTI) é uma desordem hematológica comum caracterizada por trombocitopenia isolada que afeta pacientes de todas as idades, sexos e raças, inicialmente conhecida como “púrpura trombocitopênica idiopática”. Em outubro de 2007, um Grupo de Trabalho Internacional (GTI) sobre PTI recomendou a alteração do nome da doença para trombocitopenia imune (mantendo a sigla PTI, devido ao seu uso difundido e em consideração a sua utilidade para a literatura), pois esta nova terminologia está relacionada com a patogênese da PTI. Decidiu-se evitar o termo “idiopática”, preferindo “imune”, para enfatizar o mecanismo imune-mediado da doença e escolher “primário” (em oposição à idiopática) para indicar a ausência de qualquer causa subjacente. O termo “púrpura” foi considerado impróprio, pois os sintomas hemorrágicos estão ausentes ou são mínimos em uma grande proporção de casos<sup>1</sup>. Assim atualmente PTI significa ~~trombocitopenia~~ trombocitopenia imune, um nome que reflete mais adequadamente a baixa contagem de plaquetas.<sup>2</sup>

### **Fisiopatogenia**

A PTI é uma desordem complexa de desregulação imune. O desfecho final é a perda de tolerância do sistema imunológico para auto-antígenos localizados na superfície das plaquetas e dos megacariócitos. As células T e B têm sido especuladas como participantes do desenvolvimento da PTI. Fundamentalmente, a PTI resulta de anticorpos antiplaquetários produzidos pelas células B, muitas vezes visando as glicoproteínas plaquetárias primárias, GP IIb / IIIa. Além dos efeitos sobre as plaquetas

circulantes, estes anticorpos também são direcionados contra glicoproteínas plaquetárias na superfície de megacariócitos, induzindo programação semelhante à apoptose, morte celular e, conseqüentemente, redução da produção plaquetária. Um modelo proposto para a PTI envolve células apresentadoras de antígenos (APCs), que fazem a função primária de internalizar, quebrar e reduzir as proteínas antigênicas em peptídeos menores. Esses peptídeos são então apresentados às células T e, através de eventos de sinalização, a célula T torna-se ativada. Após a ativação, as células T também demonstraram alterações em pacientes com PTI<sup>3</sup>.

Os pacientes com PTI demonstram também aumento da relação Th1 / Th2, favorecendo o desenvolvimento de células B auto-reativas. Dados emergentes também apoiam um papel para Th17, uma nova célula Th, no desenvolvimento de PTI. As células Th17 produzem citocinas como IL-17 que podem impulsionar ainda mais o desequilíbrio entre Th1 e Th2 favorecendo a autoimunidade. Por último, as células T-reguladoras (Tregs) estão reduzidas e prejudicadas na PTI. Essas células são importantes na manutenção da auto-tolerância através da redução das respostas imune mediadas por anticorpos. Como descrito acima, a fisiopatologia da PTI é complexa e muitas interações permanecem indeterminadas. Um maior conhecimento sobre as células e citocinas envolvidas no desenvolvimento de PTI levará à descoberta de novas opções terapêuticas<sup>3</sup>.

### **Classificação etiológica**

Pela classificação etiológica existem duas categorias de PTI: primária e secundária. A PTI primária é definida como trombocitopenia isolada (contagem de plaquetas  $<100 \times 10^9 /L$  na ausência de outras causas ou distúrbios que podem ser associados com trombocitopenia. O diagnóstico de PTI primária é de exclusão, pois não

há parâmetros clínicos ou laboratoriais disponíveis para estabelecer seu diagnóstico com precisão<sup>4</sup>. A PTI secundária é definida como todas as formas de trombocitopenia mediada pelo sistema imunológico que não a PTI primária, podendo incluir trombocitopenia secundária à exposição prévia às vacinas e aos processos infecciosos virais, ao uso de medicamentos (diuréticos tiazídicos, sais de ouro, linezolida, etanol, cloranfenicol, derivados das sulfas, interferon- $\alpha$ -2a peguilado, ácido valpróico, estrogênios, heparina, quinidina), ao lúpus eritematoso sistêmico e às demais doenças auto-imunes, às imunodeficiências, à infecção por hepatite C e aos distúrbios linfoproliferativos.<sup>1</sup>

A PTI que ocorre na infância é um exemplo relacionado à perda de tolerância periférica, que é precedida por uma doença viral em 2/3 das crianças afetadas e remite espontaneamente em 80% dos pacientes. A perda de tolerância periférica também pode estar por trás do desenvolvimento de PTI secundário devido a vacinas ou exposições infecciosas, como a vacina contra caxumba-sarampo-rubéola (MMR) (incidência de 1 em 40.000 administrações), infecção por *Helicobacter pylori* e infecção por citomegalovírus (CMV) ou vírus varicela-zoster (VZV)<sup>4</sup>.

Quanto à classificação por tempo de evolução, o termo “PTI aguda” foi substituído por “PTI recentemente diagnosticado”, que se refere à PTI com duração de até 3 meses de evolução. Trombocitopenia imune de duração entre 3-12 meses é designada como “PTI persistente”, enquanto PTI crônica é definida como doença de duração superior a 12 meses<sup>1</sup>.

A PTI é denominada grave quando há sintomas hemorrágicos na apresentação suficientes para exigir tratamento, ou pela ocorrência de novos sangramentos que requerem intervenção terapêutica adicional. A denominação PTI refratária é usada para os casos de trombocitopenia imune que não tenham respondido à esplenectomia ou

recidivaram posteriormente, e que se encontram grave ou apresentam risco de sangramento suficiente para requerer terapia contínua<sup>1</sup>.

### **Quadro clínico**

A hemorragia é a manifestação clínica mais comum da PTI, apresentando-se como sangramento cutâneo-mucoso envolvendo a pele, cavidade oral e o trato gastrointestinal. Sangramento de mucosas incluem epistaxe, menorragia, gengivorragia e sangramento gastrointestinal. Os pacientes com trombocitopenia grave podem apresentar hemorragia bucal através de bolhas hemorrágicas, as quais podem ser um prenúncio de sangramentos mais graves no trato gastrointestinal<sup>4</sup>.

A hemorragia intracraniana é a complicação mais temida da PTI. A incidência de hemorragia intracraniana espontânea em crianças tem sido estimada em menos de 0,2% e quase sempre ocorrem quando a contagem de plaquetas está abaixo de  $10 \times 10^9$ <sup>4</sup>.

### **Crítérios diagnósticos**

O diagnóstico de PTI baseia-se principalmente na história, exame físico, hemograma completo e exame do esfregaço periférico, que deve excluir outras causas de trombocitopenia. Estudos diagnósticos adicionais geralmente não são indicados na rotina de investigação, assumindo que a história, exame físico, e as contagens plaquetárias são compatíveis com o diagnóstico de PTI e não inclui achados atípicos que sugiram outras etiologias<sup>5</sup>.

### **Tratamento**

Para crianças com diagnóstico recente de PTI e com sangramento leve no momento do diagnóstico, definido apenas como manifestações cutâneas, o tratamento

não é indicado, independentemente da contagem de plaquetas, porque os eventos hemorrágicos graves são considerados raros<sup>6</sup>.

A maioria das crianças experimenta nenhum ou apenas leves sintomas de sangramento, independentemente de receber terapia medicamentosa inicialmente. A decisão de seguir apenas com observação clínica requer uma discussão detalhada com a família sobre aspectos relacionados à saúde, como a qualidade de vida, os efeitos colaterais dos medicamentos, a sua eficácia e orientação antecipada sobre prevenção e monitoramento de sangramento. O tratamento também pode ser apropriado se o seguimento não puder ser assegurado. Existem algumas outras preocupações sociais (por exemplo, viagem e a distância a partir do hospital), como também existem preocupações atribuídas ao nível de atividade, o possível risco de sangramento e a necessidade de terapêutica para os procedimentos associados ao risco de hemorragia<sup>7</sup>. A PTI primária em crianças geralmente é autolimitada, com aproximadamente 80% dos casos com resolução em 6 a 12 meses<sup>4</sup>. Ao contrário da PTI em adultos, a trombocitopenia persistente é incomum em crianças<sup>5</sup>.

Se houver indicação de tratar, deve-se iniciar pelos fármacos de primeira linha que são os corticosteróides, a imunoglobulina humana (IVIg) e a imunoglobulina anti-D (anti-D)<sup>3</sup>.

O efeito do corticoide envolve vários mecanismos de ação: 1) a resposta imediata deve depender do bloqueio da capacidade macrofágica do sistema reticulo-endotelial; 2) redução da síntese do auto-anticorpo, e 3) aumento da produção de plaquetas na medula óssea, provavelmente por interferir na ligação do anticorpo a megacariócitos.<sup>8</sup>

A IVIg influencia a imunidade humoral e celular interagindo com a regulação da expressão do receptor Fc. Além disso, a IVIg afeta a parada da maturação de células

dendríticas (DCs), diminui a produção de IL-12 e aumenta a produção de IL-10. Essas alterações imunológicas fornecem uma justificativa para a observação de que crianças recebendo IVIg no diagnóstico tenham menos probabilidade de desenvolver PTI crônica, sugerindo que a IVIg tem um efeito imunomodulador a longo prazo. Mais estudos são necessários para confirmar este achado e para determinar o verdadeiro benefício desta abordagem, uma vez que a maioria das crianças não requer tratamento prévio e o desenvolvimento de PTI crônica em crianças é incomum<sup>3</sup>.

Anti-Rh (D) liga-se ao antígeno Rh (D) nos eritrócitos, levando à depuração das células revestidas por anticorpos e à inibição da destruição de plaquetas opsonizadas pelo sistema reticulo-endotelial. Há também outros mecanismos, como a redução na ativação de células B específicas do antígeno e a modulação do receptor Fcγ e dos níveis de citocinas inflamatórias. Anti-D é eficaz apenas em indivíduos Rh (D) positivos e não-esplenectomizados. Lembrar que a anti-D causa um efeito hemolítico cuja resposta resulta em uma queda na hemoglobina de 0,5 a 2 g / dl, embora, hemólise mais grave pode ocorrer em aproximadamente 1 em 1.000 pacientes, sendo raramente acompanhada de coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e morte. Muitas dessas toxicidades podem ser evitadas pela seleção apropriada do paciente. Na dose aprovada de 50 µg / kg, a anti-D eleva a contagem de plaquetas em 70% dos pacientes tratados, embora doses mais altas (75 µg / kg) aumentem as taxas de resposta<sup>4</sup>.

Os fármacos de segunda linha se limitam aos pacientes que não responderam ao tratamento inicial ou quando é necessário prolongá-lo para obter uma resposta sustentada. Na terapia de segunda linha estão incluídos os imunossupressores (dapsona, ciclosporina), rituximabe, agonistas do receptor da trombopoetina (TPO-RAs) e esplenectomia. A administração de agentes quimioterápicos, como a vincristina e ciclofosfamida, está cada vez menos recomendada<sup>9</sup>.

O rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD-20. Foi usado pela primeira vez no tratamento de malignidades clonais de células B, como o linfoma. O reconhecimento de que o rituximabe causou rápida depleção de células B CD-20 positivas, responsáveis pela produção de anticorpos, levou à sua aplicação em condições autoimunes, incluindo a PTI. O rituximabe não tem mostrado eficácia superior aos demais tratamentos e em crianças pode ocasionar importantes efeitos colaterais, porém foi bem-sucedido em induzir a remissão em pacientes pediátricos com PTI crônica<sup>3</sup>.

Os TPO-RAs causam estimulação da produção de plaquetas pelo megacariócito, levando a um aumento na contagem de plaquetas circulantes. Não são agentes imunomoduladores primários e não são considerados "curativos", pois os pacientes podem experimentar trombocitopenia rebote após a interrupção abrupta da droga<sup>9</sup>.

O Eltrombopag é atualmente o único agonista do receptor da trombopoetina aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento da trombocitopenia imune crônica em crianças. É bem tolerado, apresentando raros efeitos adversos (hepatotoxicidade e trombose), porém são medicamentos de custo elevado<sup>10</sup>.

A esplenectomia tem sido a terapia histórica de segunda linha para crianças com PTI não responsiva aos agentes de primeira linha e é considerada a única terapia "curativa"<sup>3</sup>. Um pequeno percentual de crianças com a forma persistente e crônica apresentará sangramentos recidivantes e necessidade de tratamentos repetidos. Nesses casos, deverá ser avaliado o risco/benefício da realização de esplenectomia. Tal procedimento é efetivo em melhorar a contagem de plaquetas e reduzir o risco de sangramento em cerca de 60%-90% das crianças com PTI crônica. Não há consenso sobre o momento ideal para indicar o procedimento. As principais diretrizes recomendam aguardar, se possível, 12 meses após o diagnóstico. Previamente ao procedimento, há indicação de vacinação para

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* b e *Neisseria meningitidis*. A contagem plaquetária deve ser acima de 50.000/mm<sup>3</sup> para realização do procedimento, estando frequentemente indicado uso de imunoglobulina humana ou corticosteroides para elevação da contagem plaquetária no pré-operatório.<sup>9</sup>

O principal objetivo para o tratamento de PTI é proporcionar uma contagem segura de plaquetas (por exemplo, que previna a hemorragia grave) em vez de corrigir a contagem de plaquetas a níveis normais. Portanto, devido à toxicidade real e potencial dos tratamentos disponíveis atualmente, um conceito fundamental é evitar tratamento desnecessário de pacientes assintomáticos ou com graus mais leves de trombocitopenia.<sup>11</sup> Por estas razões, e pelo fato de as hemorragias graves, como a hemorragia intracraniana (HIC), serem raras, tem havido uma tendência crescente para não tratar crianças com PTI<sup>9</sup>. Além disso, as crianças podem desenvolver posteriormente hemorragia grave, apesar de terem sido submetidas a tratamentos na apresentação<sup>7</sup>.

Porém, apesar do baixo risco de sangramento, a baixa contagem de plaquetas pode afetar outros aspectos da vida, como, a perda de socialização, a diminuição da atividade esportiva, a ansiedade dos pais e a abstenção escolar devido a consultas médicas e atendimentos de emergência<sup>12</sup>.

O consenso para o manejo da PTI pediátrica é complicado pela falta de um teste específico para o diagnóstico e pela heterogeneidade da doença; por exemplo, embora a maioria das crianças permaneça relativamente assintomática e entrem em remissão precoce, alguns pacientes apresentam sangramento e outros não entram em remissão espontânea<sup>12</sup>.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Atualmente, não existem trabalhos oriundos de um mesmo serviço terciário no Brasil que envolvam quantidade semelhante de pacientes portadores de trombocitopenia imune crônica. A avaliação e a classificação da evolução clínica dessa doença, bem como a identificação da melhor resposta às terapêuticas existentes, podem contribuir para melhor elucidação de uma doença ainda pouco compreendida. A possibilidade de identificar preditores de recuperação será benéfica para melhorar as decisões de tratamento e a qualidade de vida das crianças e de suas famílias.

## **3.OBJETIVOS**

### **3.1-Objetivo Geral**

Descrever os aspectos clínicos e hematológicos dos pacientes portadores de PTI crônica acompanhados em um centro de referência hospitalar brasileiro especializado em hematologia pediátrica, nos últimos 10 anos.

### **3.2 - Objetivos Específicos**

- Analisar a evolução dos pacientes portadores de PTI crônica.
- Identificar as variáveis preditoras de cronicidade
- Identificar os padrões de resposta aos tratamentos propostos.

## **4.MATERIAL E MÉTODO**

### **4.1Descrição do Estudo**

Estudo longitudinal, retrospectivo, descritivo e exploratório.

#### 4.2 População do Estudo

Após aprovação do Comitê de Ética Local (CEP/ Boldrini), participaram do estudo 103 pacientes portadores de Trombocitopenia imune crônica acompanhados no Centro Infantil Dr. Domingos A. Boldrini, no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017.

#### 4.3 Procedimentos

A seleção de prontuários para consulta dos dados ocorreu através da checagem dos casos de trombocitopenia imune crônica na base de dados do Centro Infantil Dr. Domingos A. Boldrini, que se enquadraram nos critérios de elegibilidade.

A coleta dos dados foi realizada a partir da análise dos prontuários dos pacientes disponibilizados pelo Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Centro Infantil Dr. Domingos A. Boldrini. Os resultados dos exames laboratoriais foram obtidos através dos prontuários (eletrônicos e impressos), cujos resultados contidos nos laudos dos exames foram executados única e exclusivamente pelo laboratório de análises clínicas do Centro Infantil Dr. Domingos A. Boldrini.

Foram elaborados formulários usados na coleta dos dados contidos nos prontuários dos pacientes com diagnóstico exclusivo de ITP.

#### 4.4 Critérios de elegibilidade

A população do estudo consta de 103 pacientes diagnosticados com Trombocitopenia imune crônica, acompanhados e tratados pelo Serviço de Hematologia do Centro Infantil Dr. Domingos A. Boldrini, no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017.

Foram considerados critérios de inclusão:

- História clínica compatível com PTI;
- Pacientes pediátricos diagnosticados entre zero e 18 anos de idade com história de plaquetopenia maior que 12 meses.
- Contagem plaquetária abaixo de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> ao diagnóstico;
- Ausência do uso de drogas que sabidamente causam trombocitopenia (diuréticos tiazídicos, sais de ouro, linezolida, etanol, cloranfenicol, derivados das sulfas, interferon- $\alpha$ -2a peguilado, ácido valpróico, estrogênios, heparina, quinidina.)

#### 4.5 Protocolo de Investigação

Para este estudo foram selecionadas as seguintes variáveis: idade, sexo, história prévia de infecção viral e uso de vacinas nos últimos 3 meses, presença de colagenases e imunodeficiências, manifestações hemorrágicas ao diagnóstico, contagem de plaquetas ao diagnóstico, ocorrência de remissão espontânea, dose usada no tratamento e duração do uso, bem como as contagens de plaquetas e as manifestações hemorrágicas antes e após o tratamento instituído e a presença ou não de resposta terapêutica, para melhor caracterização da evolução dessa patologia. Foi avaliada a resposta inicial de acordo com o tratamento proposto e a identificação da existência de algum fator preditivo de resposta e quais seriam estes fatores.

Neste estudo, os pacientes fizeram uso dos medicamentos abaixo, conforme indicação médica.

- Tratamento de primeira linha:

1. Corticosteróide: Prednisona: 1 a 2 mg / kg / dia por via oral durante 4 semanas

2. Imunoglobulina Intravenosa (IVIG); 0,3-0,5g / kg/dia via intravenosa durante 5 dias consecutivos ou 1,0g/dia por 2 dias seguidos

- Tratamento de segunda linha:

1. Azatioprina 0,1-2mg/kg/dia por no máximo 2 anos

2. Esplenectomia

A resposta à terapia foi definida da seguinte forma:

I. A resposta completa (CR) foi definida como um aumento na contagem plaquetária para acima de  $100 \times 10^9/L$  durante ou após a terapia.

II. A remissão parcial (RP) foi definida como um aumento na contagem plaquetária entre  $30 \times 10^9/L$  e  $99 \times 10^9/L$ .

III Nenhuma resposta (NR) foi definida como contagem continuada de plaquetas abaixo de  $30 \times 10^9 / L^{13}$ .

#### 4.6 Análise estatística

As variáveis serão analisadas e apresentadas por meio de estatística descritiva, lançando mão de números absolutos, frequências, porcentagens, média ( $\pm$  desvio-padrão) ou mediana.

#### 4.7 Aspectos Éticos

Este projeto retrospectivo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Infantil Boldrini. Todas as informações coletadas dos prontuários médicos foram colhidas, analisadas e publicadas zelando-se por preservar a identidade dos pacientes elegíveis por meio de um número de registro, que será vinculado ao número do prontuário.

Todos os aspectos éticos, especificamente determinados pelas diretrizes e normas da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde foram cumpridos rigorosamente. Como o presente projeto é retrospectivo e as informações foram obtidas

a partir de registros de prontuários, sem expor o paciente a riscos, houve a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Infantil Boldrini

Não há conflito de interesse identificáveis.

## **5. RESULTADOS**

Entre 01 de janeiro de 2008 e 31 dezembro de 2017, foram contabilizados 492 casos de Trombocitopenia imune (PTI) diagnosticados pelo Serviço de Hematologia do Centro Infantil Dr. Domingos A. Boldrini, sendo 378 (76,82%) agudos e 114(23,17%) crônicos, os quais foram analisados neste estudo. Do total de casos crônicos, foram excluídos do estudo 11 prontuários, pois alguns continham informações incompletas para a pesquisa e outros, embora o diagnóstico tenha sido realizado no Centro Infantil Dr. Domingos A. Boldrini, o tratamento foi realizado nas cidades de origem dos pacientes em questão. Dos 11 pacientes excluídos do estudo, 6 eram do sexo feminino e 5 do sexo masculino e 1 deles era portador de imunodeficiência.

A população do estudo é composta de 103 pacientes portadores de Trombocitopenia imune crônica, sendo que 59 casos são femininos e 44 casos são masculinos, o que corresponde a 57,28% e 42,71% dos pacientes, respectivamente. A relação masculino-feminino foi de 0,7: 1.

História de doença viral dentro de 4 semanas da admissão no serviço de hematologia foi obtida em 44 pacientes (42,71%) Não havia registro em prontuário especificando quais foram essas patologias.

Foi encontrado FAN (Fator Anti-Nuclear) positivo em 9(8,73%) pacientes, porém em nenhum deles houve correlação com o quadro de LES (Lúpus Eritematoso Sistêmico).

Cerca de 47,57% dos pacientes não receberam tratamento algum, pois parte deles apresentaram remissão espontânea e/ou não tinham um fenótipo sangrante e 52,42%, receberam pelo menos 1 medicação para a PTI. Dos que receberam medicação, 44,44% foram tratados apenas com corticosteroides, 14,81% com corticosteróides e imunoglobulina, 25,92% receberam corticosteroides, imunoglobulinas e azatioprina e apenas 1 paciente foi submetido à esplenectomia.

Em relação aos fatores de cronicidade, foram analisados: idade  $\geq 10$  anos, sexo feminino, ausência de história prévia de infecção nas 4 semanas que antecederam o diagnóstico, contagem plaquetária abaixo de  $5 \times 10^9/L$  ao diagnóstico e sangramento mucoso ao diagnóstico o que corresponde a 36,89% ,57,28%, 41,74% , 11,53%, 30,76% respectivamente.

Quanto à idade, os pacientes com doença aguda, neste estudo, apresentam em sua maioria, idade  $\geq 10$  anos (201 pacientes que correspondem a 53,17%), enquanto os portadores de doença crônica apresentam em sua maior parte idade menor que 10 anos (65 pacientes que correspondem a 63,10%).

Os sinais comuns de apresentação foram a hemorragia cutânea isolada em 58 pacientes (56,31%) seguidos de pele e mucosa em 31 pacientes (30,09%), enquanto 9 pacientes (8,73%) não apresentaram sangramento ou queixas. A contagem mediana de plaquetas na apresentação inicial foi de  $22 \times 10^9 / L$ , com média de  $29,34 \times 10^9 / L$  e o pico de  $9 \times 10^9/L$  (intervalo: zero a  $98 \times 10^9 / L$ )

Os corticosteróides orais foram os agentes de escolha nos pacientes que foram tratados e que fizeram parte deste estudo. Em pacientes refratários para corticosteroides e aqueles que recaíram, outras opções foram tentadas, conforme as terapias abaixo.

TIPO DE DROGA	Nº	RESPOSTA		
		COMPLETA	PARCIAL	NENHUMA
COSTICOSTERÓIDES (>=1 CURSO)	50	15(30%)	17(34%)	18(36%)
IMUNOGLOBULINA (>=1 CURSO)	21	13(61,90%)	3(14,28%)	5(23,80%)
AZATIOPRINA	18	5(27,77%)	3(16,66%)	10(55,55%)
ESPLENECTOMIA	1	1(100%)		

Terapia de 1ª linha:

I. Costicosteróides: 50 (48,54%) pacientes receberam um ou mais do que um curso de corticosteroide. A resposta completa foi alcançada em 15(30%), a parcial, em 17(34%) e em 18(36%) não houve resposta.

II. IVIG: Utilizado em 21 (20,38%) pacientes, destes 13 (61,90%) apresentaram resposta completa, 3 (14,28%) resposta parcial e 5 (23,80%) não obtiveram resposta.

Terapia de 2ª linha:

I. Azatioprina: Foi usada em 18(17,47%) pacientes, destes 5(27,77%) tiveram resposta completa, 3 (16,66%), resposta parcial e 10 (55,55%) não obtiveram resposta.

II. Esplenectomia: Apenas um paciente teve indicação cirúrgica, pois não apresentou resposta à terapia com corticosteroides, imunoglobulina e azatioprina. O paciente apresentou resposta completa.

## 6. DISCUSSÃO

Neste estudo longitudinal, retrospectivo, descritivo e exploratório sobre a PTI crônica em crianças, foi constatado que a idade mediana dos pacientes, no momento do diagnóstico, foi de 7 anos (média de 7,65 anos) e a idade de pico foi de 1 ano. Em um estudo feito na Turquia, no período de 1995 a 2009, envolvendo 69 crianças portadoras de PTI crônica (idade de 2 a 10 anos) evidenciou uma média de idade ao diagnóstico de 6,8 anos<sup>14</sup>. Em outro estudo também na Turquia composto de 101 pacientes portadores de PTI crônica (idade entre 6 meses e 16 anos) foi observado uma média de idade ao diagnóstico de 6,5 anos<sup>15</sup>. A diferença na idade mediana pode ser atribuída a uma menor faixa etária nos outros estudos.

A relação masculino-feminino foi de 0,7:1. Esta mesma relação também foi observada em outro estudo<sup>16</sup>.

Os portadores de PTI crônica corresponderam a 24,17% do total de casos diagnosticados no período do estudo, o que está compatível com alguns artigos<sup>4,17,18</sup> que afirmam que entre 20 a 25% cronificam.

O antecedente de doença viral no período de 4 semanas da admissão no serviço de hematologia, foi obtida em 42,71% dos pacientes. Segundo Blanchette et al<sup>17</sup> a história prévia de infecção é um preditor de remissão precoce.

Foi encontrado o anticorpo FAN (Fator Anti-Nuclear) positivo em 8,73% pacientes, porém em nenhum deles houve correlação com o quadro de LES (Lúpus Eritematoso Sistêmico). Sabemos que a trombocitopenia imune crônica tem associação com alguns distúrbios auto-imunes, particularmente lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a maioria dos casos de LES é precedida por anormalidades sorológicas tal como a positividade do anticorpo Anti-Nuclear (FAN). No entanto, um resultado FAN positivo não é completamente sensível ou específico, porque também pode ser detectado

transitoriamente em até 16% na população normal .A PTI crônica é uma doença autoimune adquirida que pode estar associada com um FAN positivo, porém a sua significância não é bem esclarecida. Pacientes que possuem um teste de FAN positivo podem desenvolver LES dentro de vários anos, porém ainda são necessários mais estudos para determinar quais seriam os fatores de risco para esta condição<sup>19</sup>.

A resposta completa aos corticosteroides foi de 30%, que é menor do que a relatada em outros estudos<sup>20,21</sup>, o que pode refletir um comportamento de refratariedade aos corticosteróides em nosso grupo. 34% obtiveram resposta parcial e 36% não obtiveram resposta.

A resposta completa à imunoglobulina em nosso estudo foi de 61,90%, enquanto a parcial foi de 14,28% e 23,80% não obtiveram nenhuma resposta. Tal achado é compatível com a afirmação de Kistanguri et al<sup>4</sup> sobre o uso de IVIg aumentar a contagem de plaquetas em 60-80% dos pacientes tratados, frequentemente no período de dias, e ser eficaz em pacientes não esplenectomizados e esplenectomizados, embora as respostas sejam geralmente de curta duração (1-3 semanas).

Sobre o uso da azatioprina, a resposta completa ocorreu em 27,77% dos pacientes, em 16,66%, parcial e em 55,55% não houve resposta. Não foram encontrados estudos publicados sobre o uso de azatioprina em crianças portadoras de PTI crônica. Chang et al<sup>22</sup> em seu estudo com 665 pacientes adultos, em que 57(média de idade 51 anos) pacientes receberam tratamento com azatioprina, 38,1% obtiveram resposta completa à esta droga.

Em nosso estudo foi encontrado predominância de pacientes com idade inferior a 10 anos o que contradiz a maioria dos estudos ao afirmarem que as crianças com PTI crônica têm idade mais avançada que as com PTI aguda<sup>15,16,19,23,25</sup>. Este achado pode estar relacionado à etnia brasileira. O sexo feminino tem sido associado com o

desenvolvimento da forma crônica da doença e essa associação foi confirmada em nosso estudo pela prevalência do sexo feminino em relação ao masculino<sup>16,23</sup>. A ausência de história prévia de infecção nas quatro últimas semanas que antecederam o diagnóstico também foi confirmada em nosso estudo como um preditor de cronicidade, visto que a presença de doenças virais está relacionada a PTI aguda<sup>16,23,24</sup>. A contagem plaquetária baixa ao diagnóstico não está associada ao desenvolvimento de doença crônica e este valor pode ser considerado até abaixo de  $20 \times 10^9/L$ <sup>15,23,25</sup>. Também foi confirmada a afirmação que o sangramento mucoso é mais comum em pacientes portadores de doença aguda<sup>16</sup>.

## **7. CONCLUSÃO**

Nossos resultados sugerem que a PTI aguda e a crônica são separadas por diferenças clínicas que envolvem a apresentação dos sintomas hemorrágicos, história prévia de doença viral aguda, sexo e contagem de plaquetas ao diagnóstico, porém a idade não pode ser relacionada nessa separação devido à grande discordância com os estudos internacionais. A grande diferença encontrada em relação ao valor referencial usado para determinar a idade como fator preditor de cronicidade, possa talvez sugerir, a existência de algumas variáveis relacionadas à população brasileira, que causem essa disparidade entre os achados e explique o porquê das nossas púrpuras crônicas serem mais jovens. Na prática, os médicos podem precisar considerar todas essas características para melhor aconselhar seus pacientes e familiares sobre a evolução e a provável resolução do quadro em alguns meses. Mais estudos são necessários para o esclarecimento de todos os pormenores que envolvem essa patologia.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, 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.
2. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol*. 2011; 153 (4): 437-50.
3. Neunert CE. Current management of immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2013; 276-81.
4. Kistanguri G, McCrae KR. Immune Thrombocytopenia. *HematolOncol North Am*. 2013; 27(3): 495-520.
5. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology. *Blood*. 1996; 88(1):3-40.
6. Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? *Blood Adv*. 2018; 2(15): 1817.
7. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg LJ, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117(16):4190-207.
8. Lourenço, D.M. Púrpura Trombocitopênica Imunológica. In: Zago et al. [Org]. *Tratado de Hematologia*. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 605- 611.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1316, de 22 de novembro de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas sobre a Púrpura Trombocitopênica Idiopática.

10. Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(4):454-61.
11. Berrueco R, Dapena JL, Sebastian E, Sastre A. Controversias em eltratamiento de la trombocitopenia inmune pediátrica. *AnPediatr (Barc)*. 2018; 89(3):189.e1-189.e8.
12. Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: how can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol.* 2014;165(6):756-67.
13. Guidelines on the diagnosis of primary immune thrombocytopenia in children and adolescents: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira – 2012. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(5):358-65.
14. Akbayram S, Dogan M, Ustyol L, Akgun C, Peker E, Bilici S, Caksen H, Oner AF. The Clinical Outcome of 260 Pediatric ITP Patients in One Center. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2011;17(6) E30-E35.
15. Yaprak I, Atabay B, Durak I, Türker M, Öñiz H, Özer EA. Variant clinical courses in children with immune thrombocytopenic purpura: Sixteen year experience of a single medical center. *Turk J Hematol.* 2010;27:147-55.
16. Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S. A Population-Based, Multisite Cohort Study of the Predictors of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatrics.* March 2008; Volume 121, Number 3.
17. Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin N Am* 24. 2010; 249–273.
18. Breakey VR, Blanchette VS. Childhood Immune Thrombocytopenia: A Changing Therapeutic Landscape. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:745–755

19. Demir C, Esen R, Atmaca M, Efe S. Prevalence of Autoantibodies Related to Some Autoimmune Disorders in Patients With Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(6):E114-E118
20. Zhao H, Li H, Zhang L, Wang T, Ji L, Yang R. Retrospective analysis of 472 Chinese children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center experience. *Haematologica/the hematology journal*. 2005; 90(6).
21. Akbayram S, Dogan M, Ustyol L, Akgun C, Peker E, Bilici S, Caksen H, Oner AF. Clinical Characteristics of Chronic Idiopathic Thrombocytopenia in Chinese Children. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(6): E30-E35
22. Chang H, Tang TC, Hung YS, Li PL, Kuo MC, Wu JH, Wang PN. Immune thrombocytopenia: Effectiveness of frontline steroids and comparison of azathioprine, splenectomy, and rituximab as second-line treatment. *Eur J Haematol*. 2018;101:549–555.
23. Ahmed S, Siddiqui AK, Shahid RK, Kimpo M, Sison CP, Hoffman MA. Prognostic Variables in Newly Diagnosed Childhood Immune Thrombocytopenia. *American Journal of Hematology*. 2004; 77:358–362.
24. Robb LG, K Tiedeman. Idiopathic thrombocytopenic purpura: predictors of chronic disease. *Archives of Disease in Childhood* 1990; 65: 502-506.
25. Revel-Vilk S, Yacobovich J, Frank S, Ben-Ami T, Yechieli M, Shkalim V, Lebel A, Semo-Oz R, Tamary H. Age and Duration of Bleeding Symptoms at Diagnosis Best Predict Resolution of Childhood Immune Thrombocytopenia at 3, 6, and 12 Months. *JPediatr* 2013;163:1335-9.