

Púrpura trombocitopênica idiopática: etiopatogênese, diagnóstico e tratamento em adultos

Idiopathic thrombocytopenic purpura: etiopathogenesis, diagnosis and therapy in adults

William Schneider da Cruz Krettl¹, Bruno Cunha da Mota², Gustavo Henrique Alvarenga Andrade², João Renato Gontijo², Jordão Sobreira Silva², José Henrique de Magalhães Lopes², Lamartine Lafetá², Lucas Iglesias Brandão², Leonardo Alves², Rafael Porto Silva²

RESUMO

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é caracterizada por plaquetopenia mediada por lise por autoanticorpos e inibição de sua produção. O diagnóstico é definido por história, exame físico, hemograma e análise do sangue periférico com a exclusão de outras causas de plaquetopenia. As manifestações clínicas decorrem de púrpuras (petéquias e equimoses) e de outras hemorragias, especialmente em mucosas como epistaxes e nas mulheres pela menorragia. A maior gravidade associa-se a plaquetopenias intensas, o que pode ser fatal, sobretudo quando expressas por hemorragia intracraniana. O tratamento depende da sua forma clínica, sendo desde desnecessário até emergencial.

Palavras-chave: Púrpura Trombocitopênica Idiopática; Hemorragia; Trombocitopenia.

ABSTRACT

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease, characterized by low platelet levels secondary to their destruction by autoantibodies and to the inhibition of platelet production. The diagnosis is based on the patient history, physical exam, complete blood count and blood smear to rule out other causes or thrombocytopenia. The clinical manifestations are epistaxis, petechiae, purpura, bruises and metrorrhagia in women. Severe cases of hemorrhage, such as intracranial hemorrhage are associated with lower level of platelets and can be fatal. Its treatment is based on the current clinical status of the patient. Few adults will have spontaneous remissions and most will require treatment; some patients will require treatment on an emergency basis.

Key words: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura; Hemorrhage; Thrombocytopenia.

INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também conhecida como púrpura trombocitopênica imunológica, é uma doença hematológica frequente, definida por trombocitopenia isolada, podendo ser aguda, mais frequente em crianças, ou crônica, quando persiste por mais de 12 meses, típica do adulto.

A prevalência de PTI crônica apresenta variação de 5,6 a 20 por 100.000 indivíduos, com predominância em mulheres (3 a 4:1), mais pronunciada na meia-idade, sem diferenças étnicas.²

¹ Médico Obstetra, Preceptor do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Instituição:
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG

Endereço para correspondência:
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG
Av. Prof. Alfredo Balena, 217 – sala 203
Bairro: Santa Efigênia
Belo Horizonte, MG – Brasil
CEP: 30130-100
E-mail: gob@medicina.ufmg.br

ETIOPATOGÊNSE

A patogênese da PTI não é completamente compreendida, sendo relacionada à combinação entre a destruição das plaquetas e a inibição de sua produção.¹

A destruição plaquetária ocorre no sistema retículo-endotelial, principalmente no baço, sendo que na maioria dos casos é determinada pela produção de IgG pelos linfócitos B. Múltiplos antígenos na superfície plaquetária parecem ser responsáveis pela ligação com anticorpos, especialmente a glicoproteína IIb/IIIa e a Ib/IX.³ Os autoanticorpos que promovem a destruição das plaquetas estão presentes em 50 a 70% dos pacientes, o que indica outro mecanismo de destruição dessas células a ser descoberto.

Stahl *et al.* mostraram que certos anticorpos antiplaquetários reagem apenas a megacariócitos que se encontram em estado de trombocitopoese. A trombopoetina endógena (TPO), hormônio que controla o desenvolvimento dos megacariócitos e produção das plaquetas, encontra-se aumentada em casos de plaquetopenia, porém somente discreto aumento pode ser encontrado na PTI.¹

Sua etiologia não é certa, incluindo infecções virais nas quais os anticorpos antivirais promovem reação cruzada com as glicoproteínas plaquetárias. Alterações e anormalidades na resposta imune podem levar à produção de autoanticorpos e a outras síndromes autoimunes que cursam com trombocitopenia.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Trata-se de desordem primária da fase plaquetária da hemostasia, portanto, sua sintomatologia decorre principalmente de hemorragia cutânea, especialmente púrpura (petéquias, sufusões, equimoses), ocorrendo, comumente, gengivorragia e menorragia e, raramente, hemorragia digestiva, hematúria, sangramentos intracranianos e outros sangramentos fatais. A hemorragia fatal ocorre em 5% dos casos e decorre principalmente de metrorragia (16,5% dos casos).⁴

A sintomatologia surge comumente de forma insidiosa. Sua gravidade depende da intensidade da plaquetopenia, da idade do paciente e de outras comorbidades. Possui a tendência da púrpura a se localizar nos tornozelos e pés. Nas crianças é comum o aparecimento das púrpuras algumas semanas após a descrição de infecção aguda, viral ou bacteriana.

O paciente pode ser completamente assintomático, sendo o único indicativo da doença alteração na contagem das plaquetas.

Não existe exame com sensibilidade e especificidade suficientes para firmar o diagnóstico de PTI, sendo feito pela exclusão de outras causas de trombocitopenia, principalmente: medicamentos (heparina, quinina, sulfonamidas, acetaminofen, cimetidina, ibuprofeno, naproxem, ampicilina); doenças infecciosas (vírus da imunodeficiência humana ou da hepatite C, *H. pylori*); hepatopatias e hiperesplenismo; mielodisplasia; púrpura trombocitopênica trombótica; doenças genéticas (Von Willebrand tipo 2B, Wiskott-Aldrich, Fanconi). Os erros laboratoriais durante a contagem de plaquetas devem ser excluídos.

TRATAMENTO INICIAL

Os pacientes com plaquetopenia leve a moderada (30.000-50.000/mm³) e assintomática tendem ao curso benigno, sem necessidade de tratamento,⁵ o que sugere que a farmacoterapia seja reservada diante de trombocitopenia grave (< 20.000/mm³) ou de sangramentos.

A pulsoterapia com corticoesteroides constitui a escolha para o tratamento inicial da PTI. Existem vários esquemas de administração sem evidência de superioridade de um sobre o outro. Em adultos, pode ser iniciado com a administração de prednisona oral, 1 mg/kg, em dose única diária.⁶ A maioria dos adultos com PTI responde a esse esquema dentro de uma a duas semanas. A duração do tratamento com a prednisona e a posologia são determinados pela contagem de plaquetas. Não há regime padrão de diminuição gradual da dose de prednisona.

A imunoglobulina intravenosa é preparada a partir de vários plasmas de doadores com anticorpos normalmente presentes no sangue do adulto. Age por intermédio do bloqueio de receptores Fc de células do sistema retículo-endotelial. Não há consenso sobre a sua melhor posologia. Seu uso⁵ combinado ou não com corticosteroide não apresenta superioridade terapêutica em relação à monoterapia corticosteroídea. Está indicada em casos de sangramento volumosos com maior repercussão clínica ou pré-procedimentos cirúrgicos. A dose usual é de 400 mg/kg/dia por cinco dias ou 1 g/kg/dia por dois dias.

O uso de imunoglobulina antiD não possui vantagem clínica significativa.⁶

TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA

A opção terapêutica diante de falha à corticoterapia e à imunoglobulina humana é a esplenectomia. Baseia-se a esplenectomia, no fato de o baço ser o principal responsável pela destruição plaquetária, além de conter 25% da massa linfóide envolvida na produção de anticorpos. A esplenectomia é também a opção terapêutica na PTI aguda refratária e na forma crônica com necessidade de corticoterapia crônica. O sucesso terapêutico da esplenectomia na PTI crônica a curto (até 24 semanas) e a longo prazo (em cinco anos) é de 92 e 72%, respectivamente.⁷ A contagem de plaquetas deve ser acima de 50.000/mm³ para a realização da esplenectomia e os riscos da cirurgia devem ser analisados antes da sua indicação.

O rituximab, anticorpo monoclonal antiCD20 aplicado EV em ciclos de 375 mg/m² uma vez por semana por quatro semanas, apresenta resposta em 52% dos casos, sustentada em 28% deles em seis meses. Estudo multicêntrico investigou a eficácia do tratamento combinado de rituximab com dexametasona em pacientes não tratados previamente para PTI⁸ e demonstrou boa resposta a essa associação, que poderia servir como alternativa à esplenectomia.

TRATAMENTO DE DOENÇA REFRACTÁRIA

A doença refratária é definida com base na presença de plaquetopenia persistente e grave (< 50.000/mm³); necessidade de tratamentos medicamentosos frequentes para manter a contagem de plaquetas em valores seguros; e na falha diante de esplenectomia.

Deve ser tratada inicialmente com azatioprina (imunossupressor) ou ciclofosfamida (alquilante citotóxico). A falha terapêutica com a administração desses agentes requer o uso de danazol (esteroide sintético com atividades antigonadotrópicas e antiestrogênicas, que age como supressor da hipófise anterior), exceto em crianças e adolescentes pré-púberes, em vista do seu potencial de virilização e da sua segurança incerta nessa faixa etária. A vincristina é reservada aos casos de falha terapêutica ou refratariedade aos demais agentes.⁶

TRATAMENTO NAS SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA

A emergência na PTI refere-se ao sangramento intracraniano ou mucoso (digestivo, geniturinário ou respiratório) associado à instabilidade hemodinâmica ou respiratória.

A transfusão de plaquetas (três unidades para cada 10 kg de peso) é indicada em caso de sangramento com risco de morte. A transfusão profilática de plaquetas deve ser considerada quando a sua contagem for inferior a 5.000 ou 10.000/mm³ e diante de paciente com febre.⁶ A corticoterapia (30 mg/kg de metilprednisolona por três dias em crianças e 1 g/dia por três dias em adultos) ou imunoglobulina humana intravenosa (1 g/kg por 1-2 dias, repetindo-se a dose no segundo dia se a contagem de plaquetas permanecer < 50.000/mm³) também estão indicados. O uso da imunoglobulina produz resposta mais rápida que a corticoterapia, entretanto, seu custo é bem mais elevado e mais usada diante de mais urgência e gravidade.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de PTI é de exclusão e baseia-se fundamentalmente na história clínica e no achado de plaquetopenia sem causa aparente. Seu curso clínico é variável e vai desde formas assintomáticas a hemorragias potencialmente fatais. O tratamento em adultos não está estabelecido e varia de acordo com sua apresentação da doença. A forma assintomática e com plaquetas acima de 30.000 mm³ não requer tratamento. A forma grave que cursa com instabilidade hemodinâmica e risco de óbito exige tratamento emergencial com transfusão de plaquetas associada a imunoglobulina endovenosa e pulsoterapia com corticoide.

REFERÊNCIAS

1. Provan D. Characteristics of immune thrombocytopenic purpura: a guide for clinical practice. *Eur J Haematol Suppl.* 2009 Mar; (71):8-12.
2. Fogarty PF. Chronic Immune Thrombocytopenia in Adults: Epidemiology and Clinical Presentation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Dec; 23(6):1213-21.

3. Chong BH. Primary immune thrombocytopenia: understanding pathogenesis is the key to better treatments. *J Thromb Haemost.* 2009; 7:319-21.
 4. Hamani Y, Bem-Shachar I, Kalish Y, Porat S. Intrauterine balloon tamponade as a treatment for immune thrombocytopenic purpura-induced severe uterine bleeding. *Fertil Steril.* 2010 Dec; 94(7):2769.e13-5.
 5. Godeau B, Provan D, Busse J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol.* 2007, 14:535-56.
 6. George JN. Treatment and prognosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. *UpToDate*; 2010. [Cited 2011 oct 12]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
 7. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol.* 2009; 84:743-8.
 8. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010 Apr; 115(14):2755-62.
-