

Trombocitopenia imune: diagnóstico e evolução de pacientes acompanhados em serviço de referência do Estado de São Paulo

Immune thrombocytopenia: diagnosis and evolution of patients followed up at a reference service in the State of São Paulo

Géssica Augusto, Perla Vicari
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: A púrpura trombocitopênica idiopática, é uma doença hematológica benigna caracterizada por trombocitopenia. É doença adquirida, cuja etiologia está relacionada à produção de autoanticorpo que age contra a membrana da plaqueta acarretando sua destruição. O sintoma clínico mais comum é o sangramento cutâneo mucoso, na forma de petéquias, equimoses, epistaxe e gengivorragia. Sangramentos mais graves, como o de sistema nervoso central, são menos comuns. O diagnóstico é realizado quando a plaquetometria é menor que $100.000/\text{mm}^3$, sem outras citopenias associadas, e após exclusão de outras causas de plaquetopenia. O tratamento é realizado por meio da imunossupressão do paciente e tem como objetivo manter uma contagem de plaquetas adequada para que não haja prejuízo à hemostasia primária. **Objetivos:** Este trabalho visa traçar o perfil de pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática acompanhados em serviço único de referência e correlacionar os dados encontrados quanto ao diagnóstico, evolução e tratamentos que foram realizados com o que é descrito em literatura. **Métodos:** Estudo analítico observacional retrospectivo sobre o perfil dos pacientes portadores de púrpura trombocitopênica idiopática realizado no período de fevereiro a novembro de 2022, a partir de registros contidos no prontuário eletrônico do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" - HSPE - FMO de São Paulo. **Resultados:** Foram avaliados 100 pacientes (78% mulheres: 22% homens), idade mediana 58 (11 - 84) anos, a média de plaquetas ao diagnóstico $33.801,04$ ($DP \pm 30.382$)/ mm^3 . Dos pacientes analisados, 22% foram mantidos com tratamento conservador, 69% submetidos à 1ª linha com corticoterapia, 7% corticoterapia +imunoglobulina (Ig) e 2% esplenectomia. Dos pacientes 1ª linha, 56,5% tiveram resposta completa (RC): $PLQ \geq 100.000/\text{mm}^3$, 28,9% apresentaram resposta parcial (RP): $PLQ > 30.000/\text{mm}^3$ ou duas vezes maior que a contagem inicial, e 14,4% sem resposta: $PLQ < 30.000/\text{mm}^3$ ou inferior a duas vezes o valor inicial. Dentre os que receberam 1ª linha, associada ou não à Ig, 64,4% precisaram de 2ª linha em 30,6 meses. **Conclusão:** Os achados encontrados foram condizentes com a literatura e reforçam que o acompanhamento regular associado às propostas terapêuticas são fundamentais para o sucesso do tratamento desta doença.

Descritores: Trombocitopenia imune; púrpura trombocitopênica imune; esplenectomia.

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic thrombocytopenic púrpura is a benign hematological disease characterized by thrombocytopenia. It is an acquired disease, whose etiology is related to the production of autoantibody that acts against the platelet membrane, causing its destruction. The most common clinical symptom is mucous cutaneous bleeding, in the form of ecchymosis, epistaxis and gingival bleeding. More severe bleeding, such as from the central nervous system, is less common. The diagnosis is made when the platelet count is less than $100,000/\text{mm}^3$, without other associated cytopenias, and after exclusion of other causes of thrombocytopenia. The treatment is performed through immunosuppression of the patient and aims to maintain an adequate platelet count so that there is no damage to primary hemostasis. **Objectives:** This study aimed to trace the profile of patients with idiopathic thrombocytopenic púrpura followed up in a single reference service for public servants in the state of São Paulo and to correlate the data found regarding the diagnosis, evolution and treatments that were performed with what is described in the literature. **Methods:** Retrospective observational analytical study on the profile of patients with idiopathic thrombocytopenic púrpura carried out from February to November 2022, based on records contained in the electronic medical record of the Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” - HSPE/FMO from São Paulo. **Results:** We evaluated 100 patients (78% women: 22% men), median age 58 (11-84) years, mean platelet count at diagnosis mean $33,801.04$ ($\text{SD} \pm 30,382$)/ mm^3 . Of the patients analyzed, 22% were maintained with conservative treatment, 69% underwent 1st line corticosteroid therapy, 7% corticosteroid therapy + immunoglobulin and 2% splenectomy. Of the 1st-line patients, 56.5% had a complete response: $\text{PLQ} \geq 100,000/\text{mm}^3$, 28.9% had a partial response: $\text{PLQ} > 30,000/\text{mm}^3$ or twice the initial count and 14.4% no response: $\text{PLQ} < 30,000/\text{mm}^3$ or less than twice the initial value. Among those who received 1st line, associated or not with Ig, 64.4% needed 2nd line in 30.6 months. **Conclusion:** The findings were consistent with the literature and reinforce that regular monitoring associated with therapeutic proposals are essential for the successful treatment of this disease.

Keywords: Immune thrombocytopenia; purpura, immune thrombocytopenic; splenectomy.

Correspondência:

Géssica Augusto
E-mail: gessica.augusto@outlook.com
Data de submissão: 11/07/2023
Data de aceite: 27/10/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Hematologia do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A trombocitopenia imunológica (PTI) é uma doença autoimune, mediada por um autoanticorpo, da classe IgG que causa destruição plaquetária, com consequente trombocitopenia adquirida isolada e dificuldade na produção de plaquetas pela medula óssea¹.

Acomete tanto adultos como crianças. No adulto a incidência é de 2 a 4 casos por 100.000 pessoas ao ano, com dois picos: o primeiro entre 20 a 30 anos de idade cuja prevalência é maior no sexo feminino e o segundo após 60 anos, com prevalência igual nos sexos feminino e masculino²⁻³.

É uma doença hematológica com fisiopatologia complexa, porém a hipótese mais aceita é caracterizada pela ação do sistema imune contra as glicoproteínas (IIb/IIIa; Ib/IIa e VI) expressas na superfície das plaquetas e dos megacariócitos. Sessenta a 70% dos pacientes apresentam um autoanticorpo que se liga à plaqueta, e o complexo plaqueta-anticorpo é fagocitado pelos macrófagos localizados no baço e em outras áreas de tecido reticuloendotelial, onde é destruído. Reduz-se assim a meia vida da plaqueta e, por consequência, há um maior consumo das plaquetas circulantes^{1-2,4}. Além disso, o autoanticorpo age nos precursores plaquetários (megacariócitos), interferindo na maturação e produção das plaquetas⁴.

Uma população pequena de pacientes não apresenta autoanticorpo, e a fisiopatologia da doença neste caso resulta da função anormal e/ou desregulação de células T (CD8), gerando destruição plaquetária².

O diagnóstico de trombocitopenia imunológica é de exclusão e requer a avaliação da história clínica, exame físico, hemograma e esfregaço de sangue periférico. O diagnóstico é firmado quando houver:

- Presença de trombocitopenia isolada (< 100.000/mm³)

- Ausência de outras condições clínicas que cursam com trombocitopenia, como infecções, doenças autoimunes, neoplasias, efeito adverso de medicamentos, doenças primárias da medula óssea (mielodisplasia, leucemia), entre outras^{4,5-6}.

O estudo medular não é utilizado para diagnóstico. Deve ser realizado em casos específicos, como ausência de resposta terapêutica e para afastar doenças hematológicas medulares³.

Trinta a quarenta por cento dos pacientes são assintomáticos, porém a apresentação clínica mais comum da PTI é o sangramento, que pode se apresentar como petéquias (mais comum), púrpuras, epistaxe, equimoses, sangramento gengival, hematúria e até mesmo com o aumento do fluxo menstrual^{4,7}. O risco de sangramento é calculado em 8% ao ano em pacientes portadores de PTI e a gravidade do sangramento está relacionada a uma alta taxa de mortalidade⁴. Sangramentos mais graves, como por exemplo hemorragia intraparenquimatosa cerebral, uma das complicações mais temidas, graves e fatais, estão associados à contagem de plaquetas menor que 20.000/mm³. Mas sua incidência é de 1%, como visto em revisão literária feita recentemente que incluiu 108 estudos com 10.908 pacientes^{4,8}. Já a incidência das hemorragias graves que não envolvem o sistema nervoso central é de 15%^{4,7-8}.

Outro sintoma comum visto em pacientes portadores de trombocitopenia imunológica é a fadiga, que tem um impacto significativo na qualidade de vida³.

Eventos trombóticos têm sido notados com maior frequência nos portadores de PTI. A incidência é maior em pacientes que apresentam anticoagulante lúpico positivo, ou seja pacientes portadores de PTI secundária³.

A PTI é classificada como aguda (< 3 meses), persistente (3 a 12 meses) ou crônica (> 12 meses), relacionada ao tempo de duração da doença⁴. Na população adulta 60% dos pacientes acabam apresentando a doença em fase crônica⁴.

Grande parte da população adulta atingirá uma contagem estável de plaquetas após uma ou mais terapias medicamentosas. Aproximadamente 10% dos indivíduos adultos, apresentam remissão espontânea da doença. Os indivíduos que não obtiveram remissão espontânea apresentarão estabilidade no número de plaquetas após início do tratamento de primeira linha (glicocorticoides), e os que apresentarem doença refratária serão expostos às terapias de segunda linha ².

A decisão de iniciar o tratamento nos pacientes com diagnóstico de PTI depende dos sintomas apresentados, número de plaquetas e risco de sangramento. Não há um sistema de pontuação fidedigno para avaliar a probabilidade de sangramento em um determinado paciente. Por isso foram utilizados critérios como: idade maior que 60 anos, comorbidades (doença cerebrovascular, hipertensão arterial), uso de medicações que agem na função plaquetária ou que atuam na cascata de coagulação, comprometimento hepático, e até mesmo o estilo de vida ²⁻³.

A intervenção terapêutica deve ser instituída quando a contagem de plaquetas for menor que 20.000 a 30.000/mm³ mesmo na ausência de sangramentos, e os glicocorticoides são considerados a primeira linha de escolha. Dexametasona e prednisona são os glicocorticoides de escolha ³. Dos pacientes submetidos ao seu uso, 80% apresentam boa resposta, porém somente 20 a 40% mantêm resposta sustentada após a retirada gradual ⁴⁻⁵. O uso de glicocorticoides principalmente em altas doses exige cuidado, devido aos efeitos adversos como hipertensão, hiperglicemia, distúrbios do sono e humor, ulceração gástrica, imunossupressão, catarata e osteoporose ³⁻⁵.

Caso o paciente mantenha contagem de plaquetas baixas após quatro semanas de uso de corticoterapia, trata-se de uma trombocitopenia imune refratária e nesse momento novas terapias são propostas, as de segunda

linha que envolvem esplenectomia, agonista do receptor de trombopoetina (TPO-RA) e imunomoduladores ¹⁻³.

A esplenectomia apresenta uma taxa de remissão de 60 a 70% dos casos e por um longo período foi considerada primeira escolha de tratamento nos casos de refratariedade ao corticoide. No entanto, com o surgimento de novas terapias medicamentosas e devido às complicações do pós operatório, como infecção por bactérias encapsuladas, sepse, bem como eventos tromboembólicos em circulação venosa e arterial, a esplenectomia vem sendo substituída por outras opções ³⁻⁴.

Os agonistas do receptor de trombopoetina, como o eltrombopague, o romiplostim e o avatrombopague, que atuam estimulando a produção de plaquetas são outra opção terapêutica e podem ser utilizadas no caso de PTI refratária. Indicados para pacientes que foram refratários à corticoterapia e que já convivem com a doença por mais de seis meses no caso do eltrombopague ou doze meses no caso do romiplostim ³⁻⁵. A resposta terapêutica dos TPO-RA é alcançada dentro de 1 a 2 semanas, 70 a 95% dos pacientes apresentam boa resposta medicamentosa, e 40 a 60% obtêm resposta estável com o tratamento contínuo ^[3]. Porém, como toda medicação, também apresenta efeitos adversos ³⁻⁵.

Quando se trata dos imunomoduladores, o principal utilizado na PTI é o rituximabe, anticorpo monoclonal anti-CD20 cujo mecanismo de ação é o esgotamento das células B que expressam CD20 com a finalidade de reduzir a produção de anticorpo antiplaquetário ⁴. A resposta (plaquetas > 50.000/m³) é observada entre uma a oito semanas após o início do tratamento, porém a sustentação da resposta ao tratamento é baixa, aproximadamente 31% em dois anos e 21% em cinco anos ³⁻⁵. Além disso, dos pacientes que respondem, 70% apresentam recaída em um período menor ou igual a dois anos ³⁻⁵.

No caso de sangramento volumoso agudo ou contraindicação ao corticoide, é indicado o uso de imunoglobulinas, cuja resposta terapêutica ocorre em um a quatro dias em 80% dos pacientes, entretanto a plaqueta se mantém estável por uma ou duas semanas^{3,5-6}. A imunoglobulina pode ser utilizada associada aos glicocorticoides com resposta mais sustentada ou até mesmo associada à transfusão de plaquetas, no caso de extrema urgência^{3-5,9}.

OBJETIVOS

Objetivo primário: Traçar o perfil de uma população de pacientes portadores de trombocitopenia imune no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO de São Paulo.

Objetivo secundário: Comparar os resultados encontrados quanto ao diagnóstico, resposta terapêutica e à sobrevida com o que é descrito em literatura científica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e transversal realizado através da análise de dados de prontuários dos pacientes com diagnóstico de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), no período de fevereiro a novembro de 2022.

A coleta de dados foi realizada através do prontuário eletrônico nos sistemas MV e Ágiles utilizados pela instituição. Os pacientes que estavam aptos a participar do estudo pelos critérios de inclusão, foram devidamente esclarecidos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Considerou-se como critério de inclusão, pacientes diagnosticados com trombocitopenia imune, acompanhados no serviço de hematologia do hospital, independente de raça e sexo, que concordaram em participar do estudo. Os critérios de não inclusão foram: pacientes portadores de trombocitopenia imu-

nológica em seguimento que não aceitaram participar do estudo; pacientes com tratamento irregular; pacientes com PTI secundária à outra doença imunológica.

Os seguintes dados foram coletados e estruturados em planilhas com o uso do programa Excel 2019: idade, sexo, plaquetas ao diagnóstico, comorbidades associadas, tratamentos realizados, resposta, complicações, recaída e sobrevida. Os dados coletados foram comparados e confrontados com a literatura científica atual.

A análise estatística foi realizada no software InStat-2 (GraphPad®, San Diego, CA, EUA). O teste Chi Quadrado de Pearson foi utilizado para comparar duas variáveis categóricas e verificar se eram homogêneas entre si e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As variáveis contínuas foram apresentadas como mediana (intervalo) ou média \pm desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas como frequências (%).

O trabalho foi submetido em 25/04/22 e aceito no dia 29/06/2022 na Plataforma Brasil, CAAE 58081222.8.0000.5463.

RESULTADOS

Foram incluídos 100 pacientes portadores de trombocitopenia imune, dos quais 78 (78%) do sexo feminino e 22 (22%) do sexo masculino, tendo em média uma relação de 3,5:1. Em relação à faixa etária, a mediana de idade foi de 58 anos. A idade mínima ao diagnóstico foi de 11 anos e a máxima de 84.

Sobre o valor de plaquetas no momento do diagnóstico, observou-se a média de $33.801,04/\text{mm}^3$ ($DP \pm 30.382/\text{mm}^3$). Ao se analisar a média da contagem de plaquetas ao diagnóstico dos pacientes do sexo feminino, obteve-se o valor de $34.811/\text{mm}^3$ ($DP \pm 30.908/\text{mm}^3$), e os do sexo masculino apresentaram o valor médio de $31.591/\text{mm}^3$ ($DP \pm 30.701/\text{mm}^3$).

Quanto à terapêutica proposta, 22 (22%) dos pacientes analisados foram submetidos a tratamento conservador, 76 (76%) foram expostos à primeira linha terapêutica (cortico-terapia), sendo 69 (69%) deles exclusivamente com corticoide e 7 (7%) com associação à imunoglobulina devido a algum sangramento agudo. Dois (2%) tiveram o diagnóstico em serviço externo e continuaram o seguimento no HSPE. Estes foram submetidos à esplenectomia como primeira opção de tratamento, sendo que em 1 (1%) foi realizada esplenectomia isolada e em 1 (1%) o tratamento foi associado a corticoide.

Em relação à resposta terapêutica dos pacientes tratados com corticoide em associação ou não à imunoglobulina, 43 (56,5%) obtiveram resposta completa, 22 (28,9%) apresentaram resposta parcial e 11 (14,4%) não obtiveram resposta.

Dos pacientes que foram expostos ao tratamento de primeira linha, associado ou não à imunoglobulina, 49 (64,4 %) apresentaram necessidade de uma segunda linha de tratamento em algum momento. Devido à recaída após retirada ou por refratariedade à primeira linha, outras linhas de tratamento foram utilizadas. A média de meses entre a primeira linha e a necessidade de outro tratamento foi de 30,6 meses, o tempo mínimo de recaída foi de 1 semana após desmame da corticoterapia e o tempo máximo de resposta sustentada foi 212 meses.

No total, 51 pacientes necessitaram de uma segunda linha de tratamento, dentre eles 25 (49%) foram submetidos a novo pulso com corticoide, 13 (25,4%) realizaram rituximabe, 3 (5,8%) iniciaram uso de eltrombopague e 10 (19,6%) foram submetidos à esplenectomia.

Dos 51 pacientes, 21 apresentaram necessidade de terceira linha terapêutica, em que 11 (52,3%) realizaram novo ciclo de corticoide, 5 (23,8%) rituximabe, 2 (9,5%) eltrombopague e 3 (14,2%) esplenectomia. Por fim, 10 pacientes analisados foram expostos à

uma quarta linha de tratamento: 1 (10%) com rituximabe, 2 (20%) com eltrombopague e 4 (40%) foram submetidos à esplenectomia.

Ao analisar a resposta a cada tratamento isoladamente, dos 19 pacientes que foram submetidos à infusão de rituximabe em alguma linha de tratamento, 9 (47,4%) mantiveram boa resposta até o momento, 6 (31,5%) não obtiveram resposta e 4 (21%) apresentaram recaída após uso, em um período de 20,5 meses.

Dos quinze (15) pacientes submetidos à esplenectomia em algum momento, 13 (86,6%) apresentaram resposta e manutenção terapêutica, 1 (6,7%) não apresentou resposta e 1 (6,7%) apresentou nova recaída em 180 meses. Dos 8 pacientes que necessitaram do eltrombopague em algum momento, 6 (75%) mantinham resposta até o momento da análise, 2 (25%) recaíram e nenhum paciente foi refratário ao uso.

O tempo de recaída do rituximabe foi de 20,25 meses, já o da esplenectomia foi de 180 meses. Ao comparar o valor estimado de sobrevida e falha no tratamento entre as duas opções terapêuticas realizadas, obteve-se $p = 0,0297$. Já a comparação entre rituximabe e eltrombopague, a despeito do pequeno número que utilizou o eltrombopague na recaída, obteve-se $p = 0,235$.

Observou-se que a causa da recaída durante o tratamento ou durante a primeira agudização, em 15,7% dos pacientes, foi provocada por exposição a patógenos virais que desencadearam algum quadro infeccioso seguido de recaída da trombocitopenia imunológica.

DISCUSSÃO

Este estudo analisou a evolução clínica dos pacientes com diagnóstico de PTI no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, referência em Hematologia. Os desfechos e tratamentos realizados foram assim comparados com a literatura científica mundial.

Em conformidade com a literatura, a maior prevalência de PTI foi encontrada em mulheres (78%). A mediana da idade foi de 58 anos, faixa etária discretamente inferior à encontrada em literatura, em que se descreve um primeiro pico de incidência em pacientes de 20 a 30 anos e um segundo em pacientes com idade superior a 60 anos¹⁻⁴. A similaridade com os dados descritos pode ser explicada pela faixa etária com idade mais avançada dos pacientes atendidos no HSPE.

A média da contagem de plaquetas no momento do diagnóstico neste estudo foi de 33.382,68/mm³, e dos pacientes avaliados 22% deles não necessitaram de intervenção terapêutica, ou seja, não apresentavam sangramento agudo e a contagem de plaqueta era maior que 20.000 a 30.000/mm³³. Dos pacientes que foram submetidos a tratamento, 76% utilizaram a terapia de primeira linha, com corticoterapia, em conformidade com os protocolos que demonstraram efeito benéfico deste tratamento, ao reduzir a depuração plaquetária pelo sistema reticuloendotelial³⁻⁸.

Altomare et al.¹⁰ realizaram um estudo que investigou o risco de sangramento e a necessidade do uso de terapia de resgate no caso de sangramento agudo. Foi descrito uma coorte de 6651 pacientes, e a taxa de sangramento foi maior no momento do diagnóstico da PTI e menor na PTI crônica. Apenas 2% dos pacientes do estudo necessitaram de uso de medicações para resgate devido a sangramento. No presente estudo, 7% dos pacientes que utilizaram a primeira linha de tratamento necessitaram da associação de imunoglobulina, medicação utilizada no caso de sangramento agudo. O risco de sangramento aumenta em pacientes do sexo masculino, em faixas etárias avançadas, em uso de outras medicações e em plaquetometrias mais baixas. Portanto, o maior número de pacientes que necessitou de imunoglobulinas pode ser explicado pela faixa etária e pelas comorbidades apresentadas pelos pacientes relatados no estudo^{3,10}.

Dos pacientes tratados com a primeira linha (glicocorticoides), 65 (82,4%) apresentaram alguma resposta ao tratamento proposto. Isso ratifica a literatura que afirma que 80% dos pacientes apresentam resposta aos glicocorticoides⁴. Observou-se uma taxa de resposta completa e parcial, respectivamente de 56,5% e 28,9% dos pacientes avaliados neste estudo. A taxa de resposta completa descrita em literatura foi vista em 77% dos pacientes tratados com dexametasona³. Ao fazer uma comparação dos tratamentos propostos (corticoterapia, rituximabe, esplenectomia e eltrombopague) e a resposta completa obtida nos pacientes deste trabalho, em comparação com a literatura, encontrou-se um p de 0,094, o que mostra que os dados encontrados assemelham-se aos dados da literatura com nível de significância de 5%³⁻⁴.

Wang et al.¹¹ relataram que a presença de anticorpos anti GPIb-IX prediz uma resposta inicial ruim aos corticoides, o que pode justificar os 14,4% (11) dos pacientes que não apresentaram resposta quando expostos à primeira linha de tratamento^{4,11}.

Quarenta e nove (49) pacientes do presente estudo (64,4%) foram tratados com glicocorticoide e apresentaram necessidade de uma segunda linha de tratamento, taxa semelhante aos dados descritos em literatura em que 20 a 40% dos pacientes alcançam resposta sustentada quando o glicocorticoide é descontinuado^[4]. Destes pacientes que necessitaram de uma segunda linha terapêutica, a média de meses de remissão foi de 30,6 meses, como o tempo mínimo de recaída após a primeira semana do início da retirada do glicocorticoide e o tempo máximo de 212 meses, menor do que o descrito na literatura cujo período aproximado foi de 46 meses³.

Como segunda linha de tratamento, utilizou-se pulsoterapia com corticoide em 25 pacientes (49%), rituximabe em 13 (25,4%); esplenectomia em (10) 19,6% e

eltrombopague em 3 (5,8%). A esplenectomia foi considerada a primeira opção de segunda linha durante décadas. No entanto, atualmente essa terapêutica não tem sido utilizada na recaída, devido ao risco aumentado de quadros infecciosos bacterianos, e à probabilidade de eventos trombóticos trinta vezes superior em comparação com a população geral, ao risco de hipertensão pulmonar, às intercorrências cardiovasculares e a complicações no pós-operatório. No HSPE, a esplenectomia também não foi a primeira escolha na recaída, devido à faixa etária dos pacientes do serviço e aos riscos envolvidos mencionados, o que poderia aumentar a morbimortalidade³⁻⁴.

Ressalte-se a importância de não realizar a esplenectomia nos primeiros 12 a 24 meses após o diagnóstico de PTI devido às probabilidades de estabilização ou remissão espontânea da doença. Em 2 (2%) dos pacientes participantes do estudo, a esplenectomia foi realizada no momento do diagnóstico em serviço externo⁴.

A recaída após segunda linha de tratamento ocorreu em 21 pacientes e os tratamentos de terceira linha escolhidos foram os seguintes: 52,3% glicocorticoide, 23,8% rituximabe, 9,5% eltrombopague e 14,2% esplenectomia. Destes 21 pacientes, 10 apresentaram nova recaída e foram expostos à uma quarta linha terapêutica: esplenectomia em 40%, eltrombopague em 20% e infusão de rituximabe em 10%. A maior escolha pelo rituximabe, como segunda linha de tratamento, ocorreu devido à ausência de outra terapia eficaz que estivesse amplamente disponível e que não dependesse de procedimento cirúrgico. Por vezes problemas estruturais no centro cirúrgico e/ou cirurgias de emergência impediam a realização da esplenectomia, tornando o rituximabe a primeira escolha nas recaídas, a despeito de sua toxicidade. Porém nos últimos 4 anos devido ao acesso aos agonistas do receptor de trombopoetina, o uso do rituximabe foi reduzido.

Avaliando as respostas terapêuticas isoladas, independentemente do momento, observou-se que os pacientes tratados com rituximabe na dosagem padrão (375mg/m²/semana por 4 semanas) obtiveram taxa de resposta de 47,4%, condizendo com os dados encontrados na literatura, cuja resposta é vista em aproximadamente 40 a 60%. Atualmente uma revisão sistemática avaliou pacientes com PTI tratados com baixa dose de rituximabe (100mg/m²/sem por 4 semanas), também apresentaram uma boa taxa de resposta geral, vista em 63% dos pacientes. Isso mostra que com doses mais baixas consegue-se boas respostas e reduz-se a exposição dos pacientes a possíveis complicações provenientes do uso do rituximabe, como por exemplo infecções^{3-4,9}.

Já os que realizaram esplenectomia apresentaram uma taxa de resposta de aproximadamente 86,6%, que condiz com o que se encontra na literatura, cujo índice de remissão (60-70%) é alto nos pacientes que são submetidos à esplenectomia. E segundo Vianelli et al,¹² a esplenectomia predispõe o paciente a viver livre de recidiva em até 20 anos em aproximadamente 67% dos casos^{3-4,12}.

Ao comparar a resposta dos pacientes que foram tratados com rituximabe e os que realizaram esplenectomia, observou-se resposta terapêutica maior dos que foram esplenectomizados (86,6% x 47,4%), em conformidade com os dados encontrados na literatura de que os pacientes expostos ao rituximabe apresentam uma resposta menor a longo prazo³.

Como se pode ver, os pacientes deste estudo que foram expostos à esplenectomia apresentaram recaída após 180 meses, o que corresponde a 15 anos. Já os que fizeram infusão de rituximabe apresentaram recaída em média após 20,25 meses, o que corresponde aproximadamente a 1 ano e oito meses. Isso mostra que a melhor escolha em relação ao tempo de recidiva é a esplenectomia, apesar

dos riscos já discutidos. Quando se compara os dados obtidos neste estudo quanto ao tempo de necessidade de uma nova linha terapêutica em relação ao corticoide e ao rituximabe, encontramos um p respectivamente de 0,234 e 0,157, o que mostra que a média obtida no trabalho coincide com o encontrado na literatura.

O número de pacientes em uso de análogos de trombopoetina, neste estudo foi pequeno e não permitiu dados relevantes em relação à resposta ao tratamento e tempo de necessidade de um novo esquema terapêutico. Entretanto observou-se 25% de recaída, o que condiz com os achados descrito na literatura, cuja recaída é vista em 20 a 30% dos pacientes³. Maior número de pacientes precisa ser analisado para conclusões definitivas, mas pode-se associar à má adesão, ao uso no momento inadequado da medicação, como próximo às refeições e por interação medicamentosa.

Quando se avalia a resposta e falha, e se compara os tratamentos propostos, como por exemplo rituximabe e esplenectomia, encontramos um p de 0,0297, cuja resposta é vista em 9 e a falha em 10 dos pacientes que fizeram rituximabe, e 13 e 2 no caso da esplenectomia. Observou-se significância estatística entre os resultados apresentados, que confirmam que, apesar dos riscos decorrentes da esplenectomia, é obtida uma resposta mais eficaz e duradoura. Já quando se compara a resposta e falha do rituximabe em relação ao eltrobopague, encontra-se um p igual a 0,235, o que não mostra significância estatística podendo ser justificado pelo número pequeno de pacientes em uso de eltrobopague.

A exposição a quadros infecciosos, como resfriado comum e gripe, foi vista em 15,7% dos pacientes que recaíram durante o tratamento ou durante a primeira agudização. De acordo com Lai et al.¹³, o autoanticorpo pode ser provocado por meio de infecções (virais e bacterianas) e atua decorrente de

mímica antigênica, o que sugere que o quadro infeccioso potencializa o autoanticorpo e leva à recaída ou agudização¹³⁻¹⁵.

CONCLUSÃO

O tratamento da trombocitopenia imunológica é, por vezes, desafiador. Os achados aqui encontrados foram condizentes com a literatura e reforçam que o acompanhamento regular associado às propostas terapêuticas são fundamentais para o sucesso do tratamento desta doença.

O primeiro atendimento dos pacientes com PTI geralmente ocorre no pronto-socorro, muitas vezes por médicos que não detêm o conhecimento do tratamento de primeira linha a ser utilizado. Além disso, são pacientes mais idosos que procuram o hospital devido à descompensação de outras doenças, o que dificulta a padronização na escolha do corticoide. Sabe-se, no entanto, que o uso da dexametasona aumenta as probabilidades de uma resposta completa.

O serviço de hematologia, da instituição referida neste estudo, presta majoritariamente atendimento à população mais idosa, faixa etária de pacientes com outras comorbidades e antecedentes patológicos diversos, o que torna a escolha terapêutica mais complexa. Apesar dos dados encontrados ressaltarem a superioridade da esplenectomia, com resposta mais eficaz e duradoura na trombocitopenia imune refratária, as complicações referentes ao procedimento são graves e fazem com que essa escolha seja deixada para terapias de linhas posteriores, priorizando outras terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1980;56(3):329-43.
2. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019; 381:945-955 doi: 10.1056/NEJMcp1810479

3. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129(21):2829-35.
4. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. *J Clin Med*. 2021;10(4):789.
5. Kochhar M, Neunert C. Immune thrombocytopenia: a review of upfront treatment strategies. *Blood Rev*. 2021;49:100822.
6. Ozelo MC, Colella MP, Paula EV, Nascimento AC, Villaça PR, Bernardo WM. Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2018. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018;40(1):50-74.
7. Barsam SJ, Psaila B, Forestier M, Page LK, Sloane PA, Geyer JT, et al. Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(21):5723-32.
8. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(3):495-520.
9. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-66.
10. Altomare I, Cetin K, Wetten S, Wasser JS. Rate of bleeding-related episodes in adult patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study using a large administrative medical claims database in the US. *Clin Epidemiol*. 2016;8:231-39.
11. Wang YM, Yu YF, Liu Y, Liu S, Hou M, Liu XG. The association between antinuclear antibody and response to rituximab treatment in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2020;25:139-44.
12. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, Stasi R, Joelsson E, Johansson E, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica*. 2013;98:875-80.
13. Lai SW, Lin HF, Lin CL, Liao KF. Immune thrombocytopenic purpura might be an early hematologic manifestation of undiagnosed human immunodeficiency virus infections. *Intern Emerg Med*. 2017;12(2):157-62.
14. Ponzetto A, Figura N, Fiorini G. Immune thrombocytopenic purpura and infections. *Intern Emerg Med*. 2018;13(7):1137.
15. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817.