

Protocolo de abordagem da trombocitopenia imune no adulto

Protocol for approaching immune thrombocytopenia in adults

José Lucas Tavares Anselmo¹.

Germison Silva Lopes^{1,2}.

Gabriela Studart Galdino^{1,2}.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

O presente trabalho propõe um protocolo de abordagem clínica da trombocitopenia imune (TI), tendo em vista situar-se entre as principais causas de trombocitopenia do adulto, possuir uma vasta gama de diagnósticos diferenciais, além de poder se apresentar desde quadros assintomáticos até sangramentos graves ameaçadores à vida, tornando a condução clínica dessa doença um verdadeiro desafio. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura utilizando diretrizes clínicas e artigos de revisão atualizados sobre o tema a fim de identificar as principais formas de apresentação clínica, os diagnósticos diferenciais mais relevantes, os exames complementares mais indicados, as principais indicações de tratamento, assim como os esquemas terapêuticos com maior evidência de resposta clínica. Com base nas evidências levantadas, foram elaborados fluxogramas contemplando recomendações objetivas referentes à abordagem diagnóstica e terapêutica direcionadas para as apresentações clínicas mais frequentes. Portanto, essa proposta de protocolo de abordagem da TI também se encontra sob análise para indexação aos protocolos institucionais do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), tendo em vista a importância da avaliação sistematizada na investigação do paciente com suspeita de TI, fornecendo mais segurança para assistência, com plano de tratamento direcionado de forma clara e adaptado à realidade dos profissionais médicos.

Palavras-chave: Adulto. Guia. Terapêutica. Trombocitopenia.

ABSTRACT

The present work proposes a protocol for the clinical approach of immune thrombocytopenia (IT), considering that it is among the main causes of adult thrombocytopenia, has a wide range of differential diagnoses, and can present from asymptomatic conditions to life-threatening bleeding, making the clinical management of this disease a real challenge. For this, a literature review was carried out using clinical guidelines and updated review articles on the subject in order to identify the main forms of clinical presentation, the most relevant differential diagnoses, the most indicated complementary exams, the main indications of treatment, as well as the therapeutic regimens with greater evidence of clinical response. Based on the evidence gathered, flowcharts were elaborated contemplating objective recommendations regarding the diagnostic and therapeutic approach aimed at the most frequent clinical presentations. Therefore, this proposed IT approach protocol is also under analysis for indexing to the institutional protocols of the Walter Cantídio University Hospital (WCUH), in view of the importance of systematic evaluation in the investigation of patients with suspected IT, providing more security for assistance, with a treatment plan that is clearly directed and adapted to the reality of medical professionals.

Keywords: Adults. Guideline. Therapy. Thrombocytopenia.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

Autor correspondente: José Lucas Tavares Anselmo, Rua Desembargador Coelho Cintra, 110, Damas, Fortaleza, Ceará, Brasil. CEP: 60425-351. E-mail: joselucasanselmo@gmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 10 Dez 2022; Revisado em: 21 Jun 2023; Aceito em: 19 Fev 2024.

INTRODUÇÃO

A trombocitopenia imune (TI) é uma doença caracterizada por trombocitopenia isolada adquirida, secundária a anticorpos contra antígenos plaquetários. Pode ser primária ou secundária a diversas patologias infecciosas, autoimunes e neoplásicas, bem como associada a medicações. A apresentação dos pacientes pode variar desde quadros assintomáticos, sendo suspeitados inicialmente apenas por alterações laboratoriais em exames rotineiros, até sangramentos graves ameaçadores à vida, cerca de 5 % dos casos.^{1,2}

De acordo com dados internacionais, a incidência anual da TI entre os adultos, é estimada entre 1 e 6 casos por 100.000, com prevalência estimada pouco mais alta – 12 por 100.000 adultos, tendo em vista que costuma ser uma doença crônica nessa população. Não há, até o momento, publicações a respeito de sua incidência e prevalência na população brasileira. Geralmente ocorrem dois picos de incidência, um por volta da terceira década de vida – com ligeiro predomínio do sexo feminino, e outro após os 60 anos, sem diferença significativa entre os gêneros.^{1,2}

OBJETIVOS

Objetivo geral:

Elaborar protocolo de abordagem diagnóstica e terapêutica de paciente adulto com TI confirmada ou suspeita.

Objetivos específicos:

Conhecer as formas clínicas de apresentação da TI; identificar os principais pontos da história clínica e do exame físico que contribuem para uma abordagem diagnóstica direcionada, sugerindo um roteiro de investigação; classificar os pacientes conforme a apresentação, propondo algoritmo terapêutico com as principais medicações da primeira linha de tratamento, com maior evidência de resposta e menor perfil de eventos adversos, adequando à disponibilidade no serviço de saúde.

METODOLOGIA

Foi conduzida uma revisão narrativa da literatura utilizando os descritores “*immune thrombocytopenia*” e “*management*”, extraídos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MESH) para seleção de publicações que discutissem estratégias de avaliação diagnóstica e terapêutica de pacientes adultos com TI.

QUADRO CLÍNICO

Aproximadamente um terço dos pacientes é assintomático. Os sintomas cardinais apresentados são sangramentos, geralmente de início insidioso, espontâneos ou não,

principalmente em pele e mucosas, respectivamente sob as formas de petéquias ou púrpuras não palpáveis, não pruriginosas, predominantes em áreas dependentes da gravidade (membros inferiores e dorso em pacientes acamados), além de epistaxe, bolhas hemorrágicas mucosas, geralmente em cavidade oral, a chamada “púrpura úmida”. Também há manifestações menos frequentes como: sangramento digestivo, sangramento em sistema nervoso central, pericárdico, entre outras localizações, geralmente configurando sangramentos graves. Com frequência, a fadiga é um sintoma presente nesses pacientes, muitas vezes sendo relatado como sintoma mais marcante, ainda que sua origem não seja totalmente compreendida.^{2,3}

AValiação INICIAL

A TI é um diagnóstico de exclusão. Portanto, a abordagem do paciente com trombocitopenia deve contemplar a avaliação sistêmica minuciosa. Na propedêutica, existem 2 passos cruciais para firmar o diagnóstico, o primeiro diferenciar TI de outras condições com apresentação similar, contudo, com gravidades maiores e terapêuticas completamente distintas, como microangiopatias trombóticas (MAT) e neoplasias hematológicas. O passo seguinte é determinar se a TI é primária ou secundária, visto que o tratamento de condições associadas tende a auxiliar na resposta terapêutica.²

Avaliação da história clínica deve conter informações sobre sangramentos atuais e prévios, principalmente se graves – incluindo procedimentos dentários e cirurgias; sintomas sistêmicos como febre, perda ponderal e fadiga intensa; comorbidades já conhecidas como hepatopatia ou doenças reumatológicas; uso de medicações como heparina, drogas ilícitas, além de determinadas bebidas como água tônica, remédios herbais e história de infecções recentes. É sugerido também indagar sobre casos familiares de distúrbios plaquetários, transfusões de hemoderivados e viagens recentes.^{2,4}

Ao exame físico, devem-se buscar sinais de sangramento, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia, podendo sugerir patologias subjacentes. A presença das bolhas mucosas hemorrágicas geralmente está associada a risco aumentado de sangramentos mais graves.² Outros fatores são associados a risco aumentado de sangramentos mais graves como plaquetas menores que 20.000 (principalmente abaixo de 10.000), uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e anticoagulantes, comorbidades como úlcera péptica e hepatopatia crônica, além de TI crônica (com mais de 12 meses de diagnóstico).^{2,4}

Com relação aos exames complementares, a lista pode variar de acordo com o cenário da apresentação (ambulatorial ou emergencial) e rotina do serviço, além das suspeitas diagnósticas diante da primeira apresentação. Hemograma com esfregaço de sangue periférico, testes de coagulação, provas inflamatórias, sorologias para HIV (vírus da imunodeficiência humana), vírus da hepatite B e C, testes

para avaliar função hepática são comumente indicados. Adicionalmente, a depender do quadro clínico, podem ser indicados: provas para avaliação de hemólise, hormônios tireoidianos, avaliação de doenças autoimunes, deficiências nutricionais, pesquisa para *Helicobacter pylori*, entre outros (Quadro 1). Em casos selecionados de pacientes com menos de 20 anos, é possível investigar Imunodeficiência Comum Variável. Mielograma não é obrigatório para casos típicos, a princípio, a menos que haja outras citopenias inexplicáveis, displasia no esfregaço periférico ou outros achados hematológicos inesperados.^{2,4}

Quadro 1. Exames para investigação de plaquetopeniano período de 2019 a 2021.

Investigação Primária
- Hemograma com esfregaço de sangue periférico
- TP, TTPa, Fibrinogênio
- PCR, VHS
- Sorologias: HIV, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc total, Anti-HCV
- Provas de hemólise*: Reticulócitos, LDH, Bilirrubinas, haptoglobina, teste de Coombs
- Ureia, Creatinina
- Mielograma*
- ANA, fator reumatoide, anticorpos antifosfolípidos [§]
- Vitamina B12, ácido fólico
Investigação Secundária
- Pesquisa para <i>Helicobacter pylori</i> **
- TSH, T4 livre
- Imunoglobulinas (IgA, IgM e IgG)

Legendas: TP: tempo de protrombina; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HBsAg: antígeno de superfície do vírus da hepatite B; Anti-HBs: anticorpo anti-antígeno de superfície do vírus da hepatite B; Anti-HBc: anticorpo anti-core do vírus da hepatite B; Anti-HCV: anticorpo anti-vírus da hepatite C; LDH: lactato desidrogenase; ANA: anticorpo antinuclear; TSH: hormônio tireoestimulante; T4: tiroxina; IgA, IgM e IgG: imunoglobulinas A, M e G, respectivamente.

*: se presença ou suspeita de anemia associada.

+: não é obrigatório em primeira avaliação; realizar principalmente se alterações laboratoriais e/ou quadro clínico sugestivos de neoplasia hematológica.

§: se presença de trombose arterial e/ou venosa associada.

**.: após investigação inicial não elucidativa e se sintomas gastrointestinais associados. Não realizar de rotina.²

A TI, portanto, é definida por nível plaquetário < 100.000, com plaquetas de tamanho normal ou aumentado, sem alterações morfológicas, sem leucopenia ou anemia (exceto se esta for atribuída a sangramentos), após exclusão de outras causas - Figura 1.² Pode ser classificada quanto ao tempo de diagnóstico e quanto à gravidade relacionada a sangramentos (descrita adiante). É chamada de TI recentemente diagnosticada quando se tem menos de 3 meses do seu surgimento e TI persistente, quando se tem duração entre 3 e 12 meses. Já a forma crônica ocorre quando a doença ultrapassa 12 meses de duração.²

TRATAMENTO

Os principais objetivos do tratamento são reduzir o risco de sangramentos futuros e cessar um sangramento ativo, quando presente. A normalização dos níveis plaquetários não deve ser o alvo do tratamento. Desse modo, classificar os doentes quanto à presença e o grau de sangramento durante a avaliação é fundamental para decidir o local, o esquema e a urgência de tratamento.³

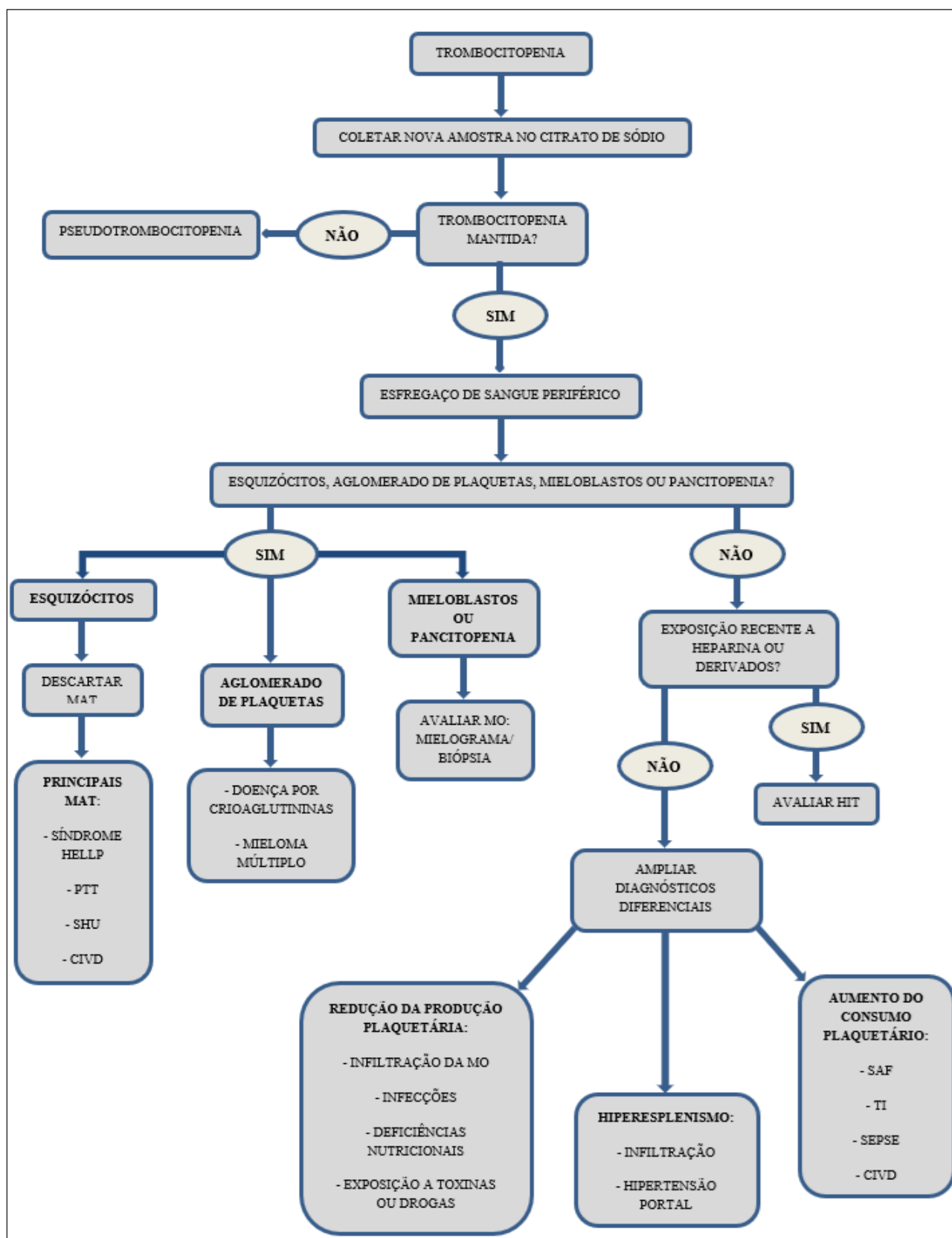
Outras situações devem ser consideradas para início do tratamento, como contagem plaquetária < 10.000-20.000 mesmo sem sangramento, tempo de diagnóstico e tratamentos prévios realizados, idade, necessidade de uso de antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes, doenças concomitantes, histórico de sangramento grave com maiores níveis plaquetários (> 30.000), além de atividades profissionais ou hábitos de vida que configurem alto risco de sangramento (motociclistas, por exemplo), preferências do próprio paciente e disponibilidade de opções terapêuticas nos serviços de saúde.^{3,4}

Dentre as opções terapêuticas de primeira linha, os corticoides são a primeira escolha, devido à boa resposta na cessação do sangramento e prevenção de eventos futuros, como também a imunoglobulina intravenosa (IGIV) por seu rápido início de ação. A transfusão plaquetária não é indicada de rotina, sendo direcionada apenas para quadros de sangramentos mais graves, sempre associada ao tratamento imunossupressor (pulsoterapia com corticosteroide e IGIV).^{3,4}

Para casos com sangramento, o ponto inicial é definir a gravidade para adequar a necessidade de intervenções adicionais ou terapias combinadas (Quadro 2).

Sangramento crítico: devido ao alto risco de mortalidade, é indicada transfusão de plaquetas associada à pulsoterapia com dexametasona ou metilprednisolona, além de infusão de IGIV, quando disponível. Sangramento grave: tratamento imediato com pulsoterapia com corticoide (dexametasona) ou infusão de IGIV. Sangramento leve: tratar sangramentos que ocorram com plaquetas < 30.000, com corticoterapia – pulsoterapia com dexametasona ou prednisona oral por até 6 semanas (Quadro 3).^{3,4,5}

Figura 1. Abordagem diagnóstica da trombocitopenia.



Legendas: MAT: microangiopatia trombótica; HELLP: hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia; PTT: púrpura trombocitopênica trombótica; SHU: síndrome hemolítico-urêmica; TI: trombocitopenia imune; CIVD: coagulação intravascular disseminada; MO: medula óssea; HIT: trombocitopenia induzida por heparina; SAF: síndrome antifosfolípide.

Quadro 2. Classificação da gravidade do sangramento na TI.³

Sangramento crítico
Causa instabilidade hemodinâmica ou comprometimento respiratório ou envolve local anatômico crítico como: SNC, intraocular, retroperitoneal, pericárdico ou intramuscular com síndrome compartimental
Sangramento grave
Resulta em uma queda na hemoglobina de 2 g/dL ou mais, ou requer transfusão de 2 ou mais CH, mas não atende à definição de sangramento crítico
Sangramento leve
Não atende aos critérios de sangramento grave ou crítico

Legendas: SNC: Sistema Nervoso Central; CH: Concentrado de Hemácias.

Quadro 3. Doses, administração e efeitos adversos do tratamento de primeira linha da TI.¹

Medicação	Dose	Resposta Inicial	Efeitos Adversos
Dexametasona	40mg/dia VO ou EV, por 4 dias.*	2 a 14 dias	Ganho de peso, acne, disglycemias, hipertensão, aumento do risco de infecções (principalmente com uso prolongado), osteoporose, sintomas neuropsiquiátricos (principalmente com dexametasona)
Metilprednisolona	1g/dia EV, por 3 dias.*	2 a 14 dias	Ganho de peso, acne, disglycemias, hipertensão, aumento do risco de infecções (principalmente com uso prolongado), osteoporose, sintomas neuropsiquiátricos (principalmente com dexametasona)
Prednisona	1mg/kg/dia VO (máximo de 80mg/dia) por 2 semanas, com redução gradual em até 6 semanas. ⁵	4 a 14 dias	Ganho de peso, acne, disglycemias, hipertensão, aumento do risco de infecções (principalmente com uso prolongado), osteoporose, sintomas neuropsiquiátricos (principalmente com dexametasona)
Imunoglobulina	1g/kg/dia EV, por 1-2 dias. Ou 400mg/kg/dia, por 5 dias, se pacientes pouco tolerantes à infusão de volume	1 a 3 dias	Cefaleia, meningite asséptica, lesão renal aguda, hipertensão, reações alérgicas, calafrios, anemia hemolítica, hipotensão

Legendas: VO: via oral; EV: endovenoso (a).

*: Pode-se repetir o ciclo a cada 2 a 4 semanas até um total de 4 ciclos.

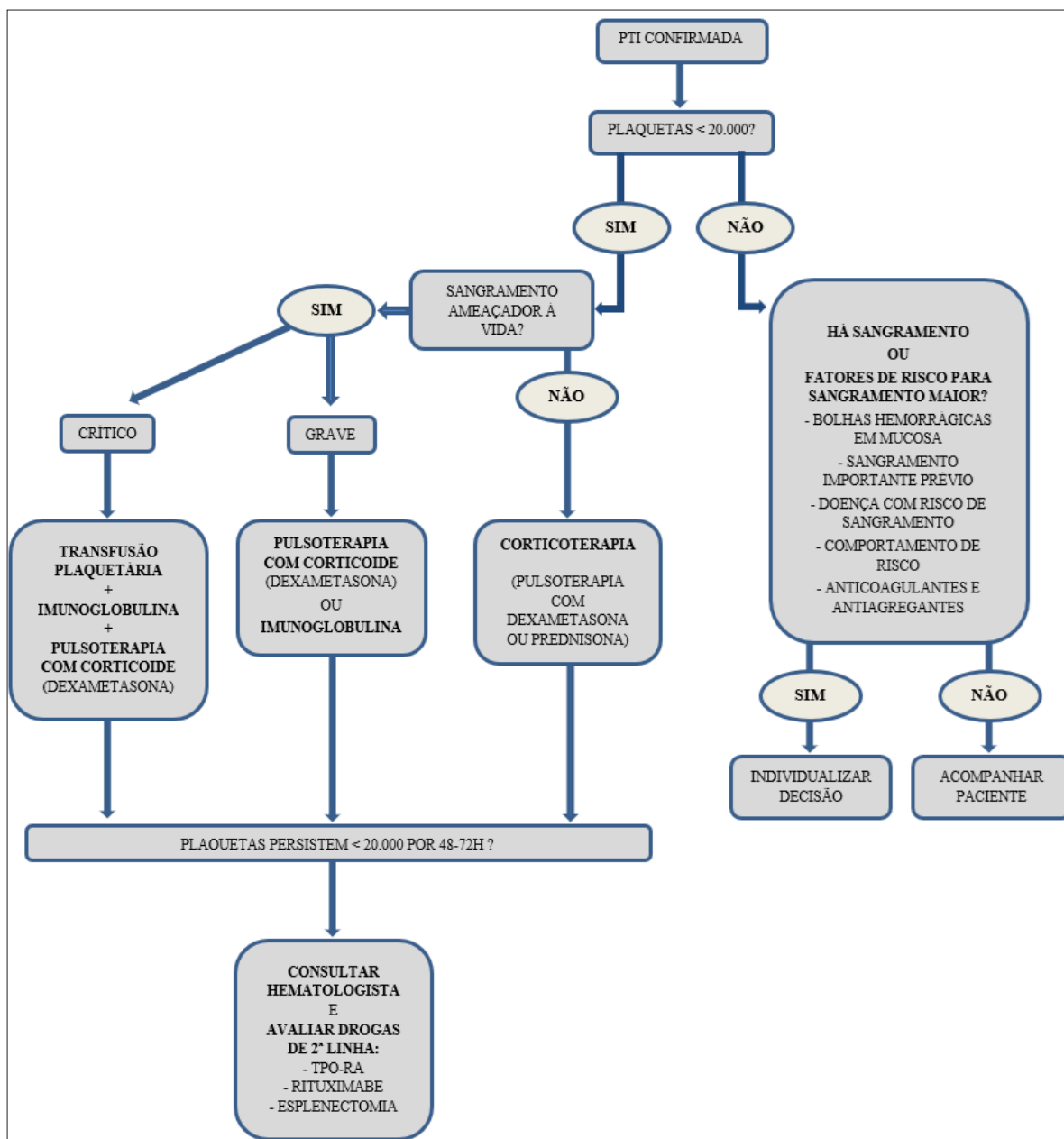
+: Não repetir ciclo se ausência de resposta ou resposta insatisfatória.

§: Se ausência de resposta, realizar redução da dose em menor tempo e avaliar outro tratamento.

Além disso, é importante salientar a decisão por preferir a administração de dexametasona, em comparação às outras opções de corticosteroides, tendo em vista a sua comodidade posológica (40mg/dia por 4 dias), sem necessidade de redução gradual da dose, eficácia semelhante à pulsoterapia com metilprednisolona, além de resposta plaquetária pouco mais precoce quando comparada à prednisona. Também é válido destacar o efeito similar no longo prazo entre a corticoterapia e o uso da IGIV, contudo, demonstrando-se uma resposta plaquetária ainda mais precoce com o uso da imunoglobulina.³

Para os pacientes sem sangramento, geralmente não são indicados tratamentos a menos que haja fatores que contribuam para aumento do risco de eventos futuros, como plaquetas < 20.000 (principalmente < 10.000) e pacientes com bolhas hemorrágicas mucosas – mais comuns em níveis plaquetários muito reduzidos. Assim, nos casos de sangramento significativo prévio com plaquetas mais altas, comorbidades com risco aumentado de sangramento (doença ulcerosa péptica e hepatopatia), necessidade de uso de antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes, comportamentos ou profissões com maior risco de trauma apesar de plaquetas > 30.000, o tratamento deve ser individualizado (Figura 2).³

Figura 2. Abordagem terapêutica da TI.



Legendas: TPO-RA: agonista do receptor de trombopoetina.

Quanto à decisão do local de tratamento, é necessário julgamento clínico. É indicada internação hospitalar em ambiente de UTI para os sangramentos ameaçadores à vida.³ Dessa forma, os demais casos sangramento leve e TI sem sangramento – mas com fatores de risco que indiquem terapia, precisam ser avaliados com cautela quanto à possibilidade de acompanhamento ambulatorial em serviço de hematologia com brevidade, garantindo acesso do paciente ao serviço de saúde e medicações, levando em conta a situação social e a capacidade de compreensão do doente sobre a patologia e seus riscos. Para tanto, se faz imprescindível a consulta com hematologista para qualquer indivíduo com suspeita ou confirmação de TI.

Nos casos refratários, é crucial reavaliar o diagnóstico, reforçando a pesquisa de causas subjacentes para trombocitopenia. Mantendo-se firmado o diagnóstico de TI, pode-se lançar mão de agonistas do receptor de trombopoetina (TPO-RA), rituximabe ou esplenectomia, todos eficazes no aumento da contagem de plaquetas na maioria dos indivíduos, possuindo efeitos adversos que devem ser ponderados na decisão do tratamento, como imunossupressão e risco aumentado de tromboembolismo venoso.^{3,4}

Além disso, é importante manter o paciente sempre informado sobre as opções terapêuticas disponíveis diante das diversas situações citadas, seus riscos e benefícios, bem como estimular a vacinação precoce contra germes encapsulados, principalmente para possíveis candidatos à esplenectomia.^{3,4}

REFERÊNCIAS

1. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. N. Engl. J. Med. 2019; 381 (10): 945-955.
2. Arnold DM, Cuker A. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. [acesso em: 2021 Dez 02]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
3. Arnold DM, Cuker A. Initial treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in adults [Internet]. [acesso em: 2021 Dez 03]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-immune-thrombocytopenia-itp-in-adults>.
4. 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.
5. Ribeiro RA, Galiza Neto GC, Furtado AD, Ribeiro LL, Kubrusly MS, Kubrusly ES. Proposal of treatment algorithm for immune thrombocytopenia in adult patients of a hematology service at a referral center in Northeastern Brazil. Hematol Transfus Cell Ther. 2019;41(3):253-261.

Como citar:

Anselmo JL, Lopes GS, Galdino GS.. Protocolo de abordagem da trombocitopenia imune no adulto. Rev Med UFC. 2024;64(1):e83041.