

Raquel Baumgratz Delgado

**AVALIAÇÃO DO MANEJO CLÍNICO DA PÚRPURA
TROMBOCITOPÊNICA IMUNE DA CRIANÇA.
EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG, NO PERÍODO DE
ABRIL/1988 A DEZEMBRO/2001.**

BELO HORIZONTE

2004

Raquel Baumgratz Delgado

**AVALIAÇÃO DO MANEJO CLÍNICO DA PÚRPURA
TROMBOCITOPÊNICA IMUNE DA CRIANÇA.
EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG, NO PERÍODO DE
ABRIL/1988 A DEZEMBRO/2001.**

**Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais, área de
concentração – Saúde da Criança e do Adolescente –
como requisito parcial à obtenção do grau de mestre
em Medicina**

Orientador: Prof. Dr. Marcos Borato Viana

Co-orientadora: Profa. Rachel A. Ferreira Fernandes

Faculdade de Medicina da UFMG

Belo Horizonte

2004

D352a Delgado, Raquel Baumgratz
Avaliação do manejo clínico da púrpura trombocitopênica imune da criança: experiência do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de abril/1988 a dezembro/2001/Raquel Baumgratz Delgado. Belo Horizonte, 2004.
91f., ilus.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente
Orientador: Marcos Borato Viana
Co-orientadora: Rachel A. Ferreira Fernandes
1.Púrpura trombocitopênica idiopática/terapia 2.Resultado de tratamento
3.Hemorragia 4.Corticosteróides/uso terapêutico 5.Esplenectomia 6.Criança
I.Título

NLM: WS 300

CDU: 616.155.294-053.2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Prof^ª. Ana Lúcia Almeida Gazzola

Vice-Reitor

Prof. Marcos Borato Viana

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. José Aurélio Garcia Bergmann

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Geraldo Brasileiro Filho

Vice-Diretor

Prof. Joel Alves Lamounier

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Francisco José Penna

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

Chefe do Departamento

Prof^ª. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Curso de Pós-Graduação

Prof. Francisco José Penna

Vice-Coordenador do Curso de Pós-Graduação

Prof. Joel Alves Lamounier

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof^ª Eleonora Moreira Lima

Prof. Francisco José Penna

Prof^ª Ivani Novato Silva

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof. Marcos Borato Viana

Prof. Roberto Assis Ferreira

Tatiana Coelho Lopes (Rep. Discente – Titular)

***PARA VOCÊ MÃE,
COM A MINHA ADMIRAÇÃO.***

AGRADECIMENTOS

Longas madrugadas diante do computador me deram uma sensação equivocada de solidão, durante toda a realização deste trabalho. Agora que paro para escrever estes agradecimentos, vejo quantas pessoas dele participaram, direta ou indiretamente: – as que estiveram ao meu lado em apoio incondicional: mãe, pai, irmãos; – as que sugeriram o tema e me orientaram: Prof^ª. Rachel e Prof. Borato; – as que contribuíram para a qualidade do trabalho: aluna (agora já formada) Roberta D’Alessandro; – as que me aconselharam, me resgataram nos momentos difíceis e foram sempre modelos para mim: Benigna, Mitiko, Dr. José Pio; – as que me estimularam a persistir: Prof^ª. Nelma, Omar, Prof. Manoel Jacy, Irmã Joana D’Arc, Cybele; – as que me substituíram em plantões: Olinda, Claudinha, Márcia; – as que abriram portas importantes: Neusinha, Helena, toda a equipe do SAME e Cecília Barbosa S. Araújo; – as que me apoiaram com sua amizade: Cida, Josely, Piedade, João Carlos, Wilma, Sula, Rosângela; – as que entenderam o meu momento especial e valorizaram o meu trabalho: Dra. Anna Bárbara de Freitas C. Proietti, Dra. Júnia Mourão Cioffi e os colegas e funcionários da Fundação Hemominas, Ricardo Freire, toda a equipe do Transplante de Medula Óssea, os colegas e funcionários do Serviço de Hematologia; – as que são o motivo de todo esse esforço: os nossos pacientes. A todas essas pessoas, ao Programa de Pós-Graduação e à Faculdade de Medicina o meu mais sincero e carinhoso obrigado.

Impossível terminar sem fazer um agradecimento muito especial ao Dr. Marcos Borato. Com paciência, generosidade, otimismo, bom humor, criticidade e competência, ele conseguiu manter-me motivada e, heroicamente, suportou os meus limites.

SOB O SIGNO DA PÚRPURA *(Living like a platelet)*

Raquel Baumgratz Delgado

Não há nada comprovado.

No meu caso, fui exposta casualmente à idéia e tive contato com os dados umas duas a três semanas antes...

E então, de repente, me vi numa circulação enlouquecida de prazos, provas, entrevista, projeto, providências e tarefas.

Quase sem perceber, fui me familiarizando com conceitos, me expondo a novas interpretações, me ligando a dados, números, fatos.

Nesse caminho tortuoso, de altos e baixos, fui sendo sensibilizada pelo tema e meus achados sendo mediados pelas observações de vários autores.

Houve dias de intenso entusiasmo, níveis altos de satisfação e esperança, a ponto de eu acreditar que estava tudo resolvido.

Houve dias de profundo desespero, níveis baixíssimos de autoconfiança e coragem e uma sensação de que nem se eu desse o meu sangue eu conseguiria terminar.

Houve também dias loucos, exasperados, quando eu, roxa de raiva, pensava em largar tudo. Melhor desistir. Quando algo não se resolve, melhor extirpar de vez, arrancar fora.

Então vinham os conselhos dos mais experientes que me diziam para perseverar, pois alguns levaram anos até chegarem ao resultado final; tardio, mas satisfatório.

Fui seguindo contando com a ajuda de muitos; várias linhas de pensamento e alguns guias fundamentais. (Interessante perceber que o bom guia também tem dúvidas e foi essa identificação que fez com que eu me sentisse confortável e segura para segui-lo).

As respostas foram surgindo aos poucos; no início tímidas, depois mais consistentes. Como eu já havia aprendido, a qualidade delas é que irá predizer o desfecho.

Enquanto escrevo essas linhas, me preparo para a última etapa: passar por aqueles que, com seus receptores preparados, julgarão se, depois de tantos estudos, fui suficientemente capaz de captar o essencial, me desfazer do inconsistente e criar a minha própria concepção do tema. E aí, se eu tiver sorte e for convincente, vou circular, em remissão completa dos meus medos, por novos caminhos.

RESUMO

A púrpura trombocitopênica imune primária – púrpura trombocitopênica idiopática ou PTI – é uma das doenças hemorrágicas adquiridas mais comuns da criança. Os prontuários de 187 pacientes admitidos no período de abril de 1988 a dezembro de 2001 foram analisados retrospectivamente. As idades variaram de 2 meses a 15,7 anos (mediana de 6,2 anos) e o tempo de seguimento variou de 6 dias a 12,1 anos (mediana de 1,4 anos). Quadros assintomáticos e leves corresponderam a 76% do total analisado. Somente 9,2% dos pacientes apresentaram quadros graves. Houve apenas um caso de hemorragia intracraniana. Manifestações hemorrágicas exclusivamente cutâneas corresponderam a 96% dos casos sintomáticos. Houve correlação entre a gravidade dos sintomas e a intensidade da plaquetopenia. A evolução aguda foi apresentada por 123 pacientes e 51 evoluíram de forma crônica. A forma de apresentação insidiosa, relatada em 26,2% dos casos, foi associada a um maior número de esplenectomias ($p= 4 \times 10^{-7}$), a uma menor taxa de resposta à corticoterapia ($p= 0,003$) e constituiu-se, juntamente com a ausência de resposta à corticoterapia ($p < 1 \times 10^{-7}$), em fator preditivo da cronicidade ($p= 1 \times 10^{-7}$). Esplenectomia foi realizada em 25% dos casos, com uma taxa de resposta de 74,5%, para um tempo mediano de seguimento de 1 ano e 9 meses. Um caso fatal de sepse pós-esplenectomia foi relatado. Remissão foi a situação final para 80,2% dos pacientes. Constituíram-se fatores associados à remissão final o sexo masculino ($p= 0,02$), a forma de apresentação súbita ($p= 0,006$), o número baixo de plaquetas ao diagnóstico ($p= 0,004$), a resposta à corticoterapia inicial ($p= 0,003$) e a ocorrência de uma primeira remissão ($p < 1 \times 10^{-7}$). Não houve adesão completa aos protocolos internacionais.

ABSTRACT

Primary immune thrombocytopenic purpura – idiopathic thrombocytopenic purpura or ITP – is one of the most common acquired bleeding disorders of the childhood. Records of 187 patients followed up from April 1988 to December 2001 were analyzed retrospectively. The median age at diagnosis was 6.2 years (range from 2 months to 15.7 years) and the median time of follow-up corresponded to 1.4 years (range from 6 days to 12.1 years); 76% of the patients were either asymptomatic or had minor purpura. Only 9.2% of the patients had severe hemorrhagic episodes. Intracranial hemorrhage was diagnosed in one infant. Cutaneous bleeding alone was seen in 96% of the symptomatic cases. There was a association between the severity of the symptoms and the intensity of the thrombocytopenia. A total of 123 patients presented the acute form and other 51 had developed the chronic form. The insidious form of presentation, reported in 26.2% of cases, was associated with a larger number of splenectomies ($p= 4 \times 10^{-7}$) and with a reduced response to steroids ($p= 0.003$). As well as the lack of response to steroids ($p < 1 \times 10^{-7}$), the insidious presentation was a predictive factor for chronicity ($p= 1 \times 10^{-7}$). About 25% of the patients were subjected to splenectomy. The response rate was 74,5%, with a median follow-up time of 21 months. Only one patient had postsplenectomy sepsis. Remission was the final result for 80,2% of patients. Remission associated factors were male sex ($p= 0.02$), lower platelet number at diagnosis ($p= 0.004$), response to steroids ($p= 0.003$) and occurrence of a first remission ($p < 1 \times 10^{-7}$). Adhesion to international guidelines was not complete.

LISTA DE ABREVIATURAS

PTI: Púrpura Trombocitopênica Imune ou Idiopática ou Imune Primária ou Auto-imune

CFU-M: unidades formadoras de colônias de megacariócitos

Meg-CSA: fator estimulador da atividade de colônia megacariocítica

TPO: trombopoetina

PAIgG: imunoglobulina G associada a plaqueta, ou anticorpo antiplaquetário

GP: glicoproteínas

Th1/Th2: linfócito T helper tipo 1 e tipo 2

Fc gama: receptores para a porção Fc da IgG (imunoglobulina G)

IL: interleucina

Ig: imunoglobulina

FAN: fator antinúcleo

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

IgIV: imunoglobulina intravenosa

IgIV anti-D: imunoglobulina intravenosa anti-D ou imunoglobulina intravenosa anti-Rh

HIC: hemorragia intracraniana

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: PATOGÊNESE DA PTI.....

FIGURA 2: DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR FAIXA
ETÁRIA.....

FIGURA 3: NÚMERO DE PLAQUETAS AO DIAGNÓSTICO.....

.

FIGURA 4: GRAVIDADE DO SANGRAMENTO E CONTAGEM
DE PLAQUETAS AO DIAGNÓSTICO.....

FIGURA 5: NÚMERO DE PLAQUETAS AO DIAGNÓSTICO E
STATUS FINAL.....

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1: MEDICAMENTOS USADOS PREVIAMENTE AO DIAGNÓSTICO DA PTI.....
TABELA 2: CARACTERÍSTICAS DA PTI QUANTO À FORMA DE APRESENTAÇÃO.....
TABELA 3: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS DA PTI AGUDA E CRÔNICA.....
TABELA 4: CARACTERÍSTICAS DA PTI QUANTO AO DESFECHE CLÍNICO.....

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	x
ÍNDICE DE TABELAS	xi
1. INTRODUÇÃO	2
1.1. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE (PTI).....	4
1.2. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DA PTI.....	10
1.3. CURSO CLÍNICO – HISTÓRIA NATURAL DA PTI.....	17
1.4. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA PTI.....	21
1.5. ESPLENECTOMIA.....	24
1.6. CONTROVÉRSIAS NO MANEJO DA PTI.....	29
1.6.1. TRATAMENTO DA PTI AGUDA.....	29
1.6.2. FREQUÊNCIA E RISCO DE HEMORRAGIA INTRACRANIANA.....	31
1.6.3. HISTÓRIA NATURAL DA PTI CRÔNICA.....	32
1.6.4. REALIZAÇÃO DO MIELOGRAMA.....	33
1.6.5. HOSPITALIZAÇÃO.....	34
2. OBJETIVOS	37
3. MATERIAL E MÉTODOS	39
3.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
4. RESULTADOS	47

4.1. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DA PTI.....	47
4.1.1. CARACTERIZAÇÃO GERAL.....	47
4.1.2. QUANTO À FORMA DE APRESENTAÇÃO DA DOENÇA	52
4.1.3. QUANTO AO CURSO CLÍNICO.....	53
4.2. TRATAMENTO INICIAL.....	54
4.2.1. TRATAMENTO CONSERVADOR.....	54
4.2.2. CORTICÓIDE.....	55
4.2.3. OUTROS TRATAMENTOS.....	56
4.3. IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA.....	57
4.4. ESPLENECTOMIA.....	57
4.5. DESFECHO CLÍNICO.....	58
4.5.1. REMISSÃO.....	59
4.5.2. DOENÇA EM ATIVIDADE.....	59
4.5.3. MORTALIDADE.....	61
4.6. HEMORRAGIA INTRACRANIANA.....	62
4.7. TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS.....	62
5. DISCUSSÃO.....	65
6. CONCLUSÕES.....	74
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78
8. ANEXOS.....	90
8.1. FORMULÁRIO DO BANCO DE DADOS.....	90
8.2. APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	92

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A Púrpura Trombocitopênica Imune – também conhecida como Púrpura Trombocitopênica Idiopática ou Imune Primária ou PTI – é uma das doenças hemorrágicas adquiridas mais comuns encontradas pelos pediatras, ocorrendo numa frequência de 4 a 8 casos por 100.000 crianças por ano. Usualmente, é uma doença benigna, autolimitada e ocorre em crianças previamente saudáveis, com um pico entre os 4 e 8 anos de idade (GEORGE et al, 1996; MEDEIROS e BUCHANAN, 1996 e 2000).

A PTI aguda, de início súbito, ocorre principalmente na infância e, muitas vezes, sucede à uma infecção viral ou vacinação (WILSON, 2003). A contagem plaquetária abaixo de $150 \times 10^9/L$, associada a manifestações clínicas exclusivamente hemorrágicas, sem outras alterações do hemograma e do coagulograma, é o achado laboratorial essencial para o diagnóstico.

A maioria das crianças afetadas não necessita tratamento medicamentoso, sendo que 80% a 85% dos casos têm resolução espontânea da doença, dentro dos primeiros 6 meses após o diagnóstico. Cerca de 15% a 20% das crianças persistem trombocitopênicas por mais de 6 meses, desenvolvendo a forma crônica, que, em muitos casos, se assemelha à doença nos adultos. A PTI crônica na criança tem uma incidência estimada de 0,46 por 100.000 crianças por ano (REID, 1995).

O paciente pediátrico que recebe o diagnóstico de PTI, quase invariavelmente, trilha um de dois caminhos até chegar ao hematologista. Ele chega a uma unidade de pronto atendimento hospitalar apresentando as manifestações hemorrágicas da doença, quais sejam, epistaxe, gengivorragia, sangramento do trato gastrointestinal ou, raramente, acidente vascular cerebral, cuja incidência foi estimada em 0,1% a 0,2% por LILLEYMAN (1994) e em 0,5% a 1%, por IYORI et al (2000). Alternativamente, o paciente

é encaminhado pelo pediatra que, casualmente, observa trombocitopenia no hemograma, ou observa petéquias e equimoses no exame físico rotineiro. O encaminhamento “*plaquetopenia a esclarecer*” é clássico no ambulatório de hematologia pediátrica.

A despeito da frequência relativamente alta da PTI na clínica hematológica pediátrica e do diagnóstico fácil e relativamente rápido, o seu manejo clínico ainda carece de consenso, especialmente nas questões que se referem à necessidade de realização do mielograma, à necessidade de hospitalização, à indicação de tratamento e à escolha da terapêutica inicial (EDEN e LILLEYMAN, 1992). As abordagens clínicas correntes baseiam-se em experiências pessoais, estudos de casos não controlados ou ensaios clínicos randomizados com curto período de seguimento, nos quais a contagem plaquetária é a única variável considerada (VESELY et al, 2000).

Dois *practice guidelines* elaborados, respectivamente, na Inglaterra (EDEN e LILLEYMAN, 1992) e nos Estados Unidos (GEORGE et al, 1996) são as mais conhecidas referências sobre o assunto, ainda que constantemente criticadas e pouco seguidas (BOLTON-MAGGS e MOON, 1997). Recentemente, em 2003, a *British Society for Haematology* publicou um novo *guideline* de manejo da PTI do adulto, da criança e durante a gravidez (BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY GENERAL HAEMATOLOGY TASK FORCE, 2003).

No Brasil, os estudos que tratam da PTI são, na sua maioria, apresentações em congressos da especialidade e muitos abordam a doença conjuntamente para adultos e crianças (BUENO et al, 1989; IANTAS et al, 1995; KHOURI et al, 1995; LOURENÇO et al, 1995; BITTENCOURT et al, 1997). Dentre os que tratam especificamente da PTI infantil destacam-se: TAVARES et al, 1989; TAVEIRA et al, 1989; HORDONES et al, 1995; FERNANDES et al, 1999; ZANICHELLI et al, 1999; BRAGA et al, 2002. Tais estudos têm

características comuns: são retrospectivos, descrevem um número reduzido de pacientes – entre os estudos que abordaram exclusivamente a PTI infantil, esse número variou de 44 a 104 pacientes – e um curto período de seguimento – variação de 5 a 10 anos.

Este estudo tem o objetivo de caracterizar, de acordo com a experiência do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG, a apresentação clínica da PTI na infância, o seu manejo clínico no cenário de um serviço de saúde brasileiro, ao longo de 14 anos de seguimento. Teve como ponto de partida e referência o estudo “Experiência do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas-UFMG no seguimento de crianças portadoras de Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) no período de abril de 1988 a dezembro de 1996”, desenvolvido pela Prof^a. Rachel A. Ferreira Fernandes e colaboradores e apresentado, como tema livre, no XVII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia em Foz do Iguaçu – PR, em outubro de 1999 (FERNANDES et al, 1999). Com as limitações de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, pretende incrementar a discussão da experiência brasileira no manejo clínico da PTI da criança e contribuir para o esboço de um *guideline* adaptado ao nosso meio.

1.1. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA PTI

As plaquetas são os menores componentes celulares do sangue, com diâmetro de 1 a 4 μm . São absolutamente essenciais para a hemostasia primária. Quando a integridade do endotélio dos vasos sanguíneos é rompida, a formação de um tampão de plaquetas inicia a hemostasia. Sangramento excessivo ocorre se a hemostasia primária é anormal em consequência de deficiência no número ou na função das plaquetas. Há normalmente entre 150 a 400 x 10⁹ plaquetas/L no sangue periférico humano (WILSON, 2003). As

plaquetas são produzidas pelos megacariócitos na medula óssea e esses são o resultado da divisão das unidades formadoras de colônias de megacariócitos (CFU-M). À medida que as plaquetas são formadas, novas CFU-M têm que se diferenciar para repor o *pool* megacariocítico. A trombopoiese é regulada por dois fatores: o fator estimulador da atividade de colônia megacariocítica (Meg-CSA) e a trombopoetina (TPO). O Meg-CSA regula a megacariocitopoiese e a TPO regula a maturação megacariocítica. As moléculas de TPO se ligam a receptores na superfície das plaquetas e são, então, internalizadas nas plaquetas. Assim, qualquer situação que implique a destruição de plaquetas, automaticamente também leva à destruição de TPO. Os níveis de TPO de pacientes com PTI quando comparados com controles saudáveis são discretamente mais baixos. Entretanto, um pequeno número de pacientes com PTI apresenta níveis de TPO discretamente mais altos do que os controles normais, indicando uma distribuição bimodal dos níveis de TPO nesses pacientes. Os níveis de TPO não são afetados pelo tratamento na PTI. Mesmo após a esplenectomia, as contagens plaquetárias aumentam sem afetar os níveis de TPO. Mudanças no número de plaquetas não estão relacionadas aos níveis de TPO. Está estabelecido que a megacariocitopoiese é, no mínimo, normal na PTI. Isso pode ser explicado pela observação da ocorrência de produção de TPO nas células do estroma e da medula óssea. Os níveis medulares de TPO dos pacientes com PTI são consistentemente mais altos do que os seus níveis plasmáticos pois são regulados pela massa megacariocítica e não pelo número de plaquetas (VON DEM BORNE et al, 2002).

A PTI é uma doença imunomediada na qual as plaquetas são opsonizadas por auto-anticorpos e prematuramente destruídas pelos fagócitos do sistema reticuloendotelial. A trombocitopenia vista na PTI é, primariamente, o resultado do aumento do *clearance* plaquetário no baço e no fígado (SEMPLE, 2002).

As plaquetas sensibilizadas, caracterizadas pela presença de imunoglobulina auto-reativa na sua superfície – imunoglobulina associada a plaquetas ou IGAP – interagem com os macrófagos esplênicos via receptores Fc e são subseqüentemente fagocitadas, com ou sem ativação do complemento.

Embora esse modelo de destruição seja amplamente aceito, não está claro qual é o gatilho para a produção de auto-anticorpos e quais as características dos anticorpos que contribuem para a gravidade da doença. Além disso, o local da destruição plaquetária, no baço ou no fígado, pode ter um papel na gravidade da doença, tanto quanto o grau de ativação plaquetária (MCFARLAND J, 2002).

Mais de 80% dos pacientes com PTI têm anticorpos reativos às múltiplas glicoproteínas da superfície plaquetária, muitas das quais são importantes para a função normal das plaquetas e para a hemostasia. A maioria desses anticorpos é dirigida contra as glicoproteínas IIb-IIIa, Ia/IIa, ou Ib/IX. Uma correlação convincente entre glicoproteínas alvo-específicas e gravidade da doença ainda não foi demonstrada. A identificação da especificidade antigênica dos anticorpos antiplaquetários também não permite prever o curso clínico da PTI, se agudo ou crônico (MCFARLAND, 2002; BEARDSLEY, 2002).

As glicoproteínas da superfície plaquetária são reconhecidas pelos auto-anticorpos. As plaquetas revestidas pelos anticorpos se ligam às células apresentadoras de antígenos – macrófagos ou células dendríticas – por meio de receptores Fc gama e são, então, fagocitadas e destruídas. As células apresentadoras de antígenos não apenas degradam as glicoproteínas, mas também amplificam a resposta imune inicial gerando epitopos ocultos a partir

de outras glicoproteínas plaquetárias, num processo conhecido como *determinant spreading*. As células apresentadoras de antígenos ativadas expressam esses novos peptídeos na sua superfície e, com a ajuda de citocinas e da interação de CD154 e CD40, iniciam a proliferação de clones de células T CD4-positivas. Os receptores de imunoglobulina das células B que reconhecem os antígenos plaquetários são também induzidos a proliferar e a sintetizar anticorpos anti-glicoproteína (CINES e BLANCHETTE, 2002; SEMPLE, 2002; NUGENT, 2002). A Figura 1 ilustra a patogênese da PTI.

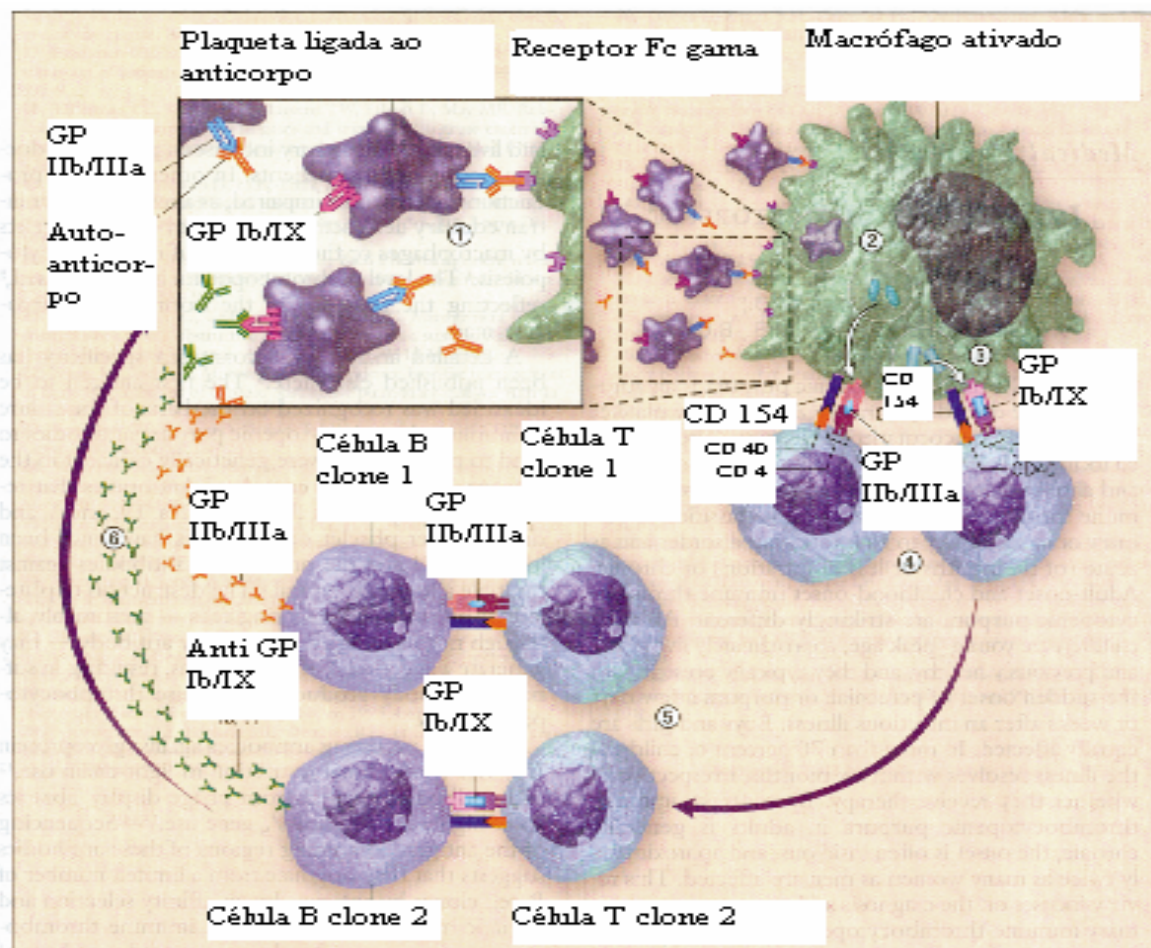


Figura 1: **Patogênese da PTI** (traduzido de CINES e BLANCHETTE, 2002)

Os antígenos plaquetários agrupam-se em duas classes gerais. A primeira composta por glicoproteínas que ocorrem predominantemente nas plaquetas, tais como GPIIb-IIIa e os complexos GPIb-IX-V, geralmente chamados antígenos específicos plaquetários. A segunda classe composta por glicoproteínas (ex: HLA classe I) e glicolípides (ex: antígenos dos grupos sangüíneos ABH) que se expressam em plaquetas, leucócitos e outras células são chamados antígenos plaquetários não-específicos. Anticorpos contra antígenos plaquetários específicos e não-específicos são responsáveis por um número de síndromes clínicas, incluindo a trombocitopenia auto-imune.

Os antígenos dos grupos sangüíneos ABH são carregados numa série de glicoproteínas plaquetárias, incluindo GPIIb-IIIa e complexos GPIb-IX-V. Eles são também expressos em glicolípides. Em geral esses antígenos plaquetários não-específicos desempenham um papel mínimo nas trombocitopenias imunes.

Embora células apresentadoras de antígenos e linfócitos T possam ser importantes na geração da resposta imune característica da PTI, a destruição de plaquetas por si só parece ser causada apenas pelos auto-anticorpos. Esses diminuem ou desaparecem quando o número de plaquetas volta ao normal. O complexo GPIIb-IIIa é o auto-antígeno mais freqüente na patogênese da PTI de crianças e adultos. Auto-anticorpos dirigidos contra GPIb-IX-V e GPIa-IIa têm sido relatados. Em raras situações, os glicolípides plaquetários têm sido referidos como antígenos-alvo na PTI crônica (WILSON, 2003).

Os fatores que desencadeiam a produção de auto-anticorpos antiplaquetários na PTI aguda não são bem compreendidos. Embora vários mecanismos pelos quais viroses possam induzir doença auto-imune tenham sido sugeridos, a ligação entre resposta imune iniciada por infecção ou por vacinação e a subsequente produção de auto-anticorpos plaquetários ainda não foi estabelecida. Algumas viroses podem alterar a resposta imune na

criança. Os mecanismos propostos incluem a adsorção de vírus a plaquetas, depósito de vírus contendo complexos imunes nas membranas plaquetárias, ou a exposição de neoantígenos na superfície das plaquetas. Há dados que refutam e dados que afirmam a hipótese de que a PTI é desencadeada por anticorpos antivirais que reagem de forma cruzada aos antígenos plaquetários (IMBACH et al, 1995; WILSON, 2003).

A base do chamado mimetismo molecular baseia-se no fato de que proteínas do hospedeiro podem conter determinantes antigênicos similares àqueles exibidos por patógenos microbianos ou virais. Conseqüentemente, no curso de uma infecção, uma resposta imune montada contra patógenos invasores produz anticorpos que têm a propriedade de reagir de forma cruzada com tecidos do hospedeiro, levando à inflamação, à destruição tissular e à auto-imunidade.

A análise do perfil de citocinas no momento do diagnóstico tem fornecido observações importantes sobre a patogênese da PTI. Diferenças nos níveis circulantes de interleucina 2 (IL-2) estão relacionadas com a diferenciação das células T, favorecendo o fenótipo Th1 (linfócito T *helper* 1), que é predominante nos pacientes com PTI. Em geral, o fenótipo Th1 tende a promover a patogênese das doenças auto-imunes órgão-específicas, enquanto o fenótipo Th2 (linfócito T *helper* 2) tem um papel protetor nesses eventos (SEMPLE, 2002).

O seqüenciamento do genoma humano criou uma oportunidade de acrescentar uma nova direção nos estudos da PTI: fatores genéticos que predisõem à doença ou que predizem a resposta ao tratamento. O fator de necrose tumoral, a linfotóxina, entre outros, têm sido relatados como possíveis fatores genéticos que contribuem para a doença crônica. Alguns estudos falharam em detectar uma ligação da doença com genótipos específicos do sistema HLA. Polimorfismos dos receptores Fc gama dos

fagócitos podem influenciar o desenvolvimento da PTI. Por exemplo, o RR131 alótipo do receptor ativador Fc gama RIIA é encontrado em 48% dos portadores de PTI crônica e em apenas 18% dos controles normais ($p < 0,005$). O conhecimento desses fatores pode alterar o manejo da PTI, permitindo uma intervenção precoce nas crianças de alto risco ou individualizando o tratamento baseado em características genéticas (CHANOCK, 2003; WILSON, 2003).

As complicações hemorrágicas da PTI são atribuídas ao defeito quantitativo das plaquetas e a maioria dos pacientes apresenta função plaquetária normal ou aumentada. As chamadas plaquetas “estressadas” da PTI – “stress” *platelets* – são grandes, jovens e ligadas à IgG. O tamanho parece não interferir na função, mas as plaquetas mais jovens são funcionalmente superiores às plaquetas mais maduras. Já a presença de auto-anticorpos antiplaquetários pode determinar tanto a inibição quanto a ativação das funções das plaquetas, tais como a agregação (RAND e DEAN, 1998).

1.2. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DA PTI

O diagnóstico da PTI pressupõe o achado de plaquetopenia causada pela presença de anticorpos antiplaquetários, não relacionada a outra doença subjacente. Sendo assim, embora toda PTI seja uma doença auto-imune, nem toda trombocitopenia imune é idiopática. Portanto, para o diagnóstico de PTI, diante de um paciente trombocitopênico, o teste de Coombs, a pesquisa de células LE, os anticorpos antinucleares, a infiltração neoplásica e a hipoplasia da medula óssea, a ingestão de drogas, a infecção pelo *Streptococcus* beta-hemolítico, a coagulação intravascular disseminada e a púrpura trombocitopênica trombótica devem ser negativos ou excluídos e os anticorpos antiplaquetários deveriam ser demonstrados (ÖZSOYLU, 1994).

Mesmo sendo a PTI da criança uma doença usualmente benigna e autolimitada, crianças com PTI são quase invariavelmente admitidas no hospital para diagnóstico. A apresentação comum é o início súbito de equimoses, petéquias e, menos freqüentemente, de hemorragia mucosa na boca, no nariz ou no reto, numa criança previamente saudável. Hemorragia mucosa grave é incomum na PTI não complicada e deve desencadear a busca por outras causas. A maioria dos pacientes (80%) apresenta uma história progressiva de infecção, usualmente viral, nas últimas três semanas que antecede as manifestações hemorrágicas (EDEN e LILLEYMAN, 1992) e nenhuma história familiar de doenças hemorrágicas. O uso de medicamentos deve ser pesquisado, uma vez que drogas como penicilina, sulfas e quinidina podem, ainda que raramente, causar plaquetopenia – trombocitopenia imune induzida por drogas – clinicamente indistinguível da PTI aguda. A história de vacinação recente com vacinas de vírus vivos e atenuados também pode estar relacionada à PTI da criança (DI PAOLA e BUCHANAN, 2002).

O exame físico não mostra alterações, exceto agrupamentos de petéquias, equimoses e, algumas vezes, sangramento mucoso. Notadamente estão ausentes hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia ou evidências de doenças subjacentes graves agudas ou crônicas. Alguns estudos sugerem que o baço pode estar palpável em 12% das crianças com PTI. Entretanto isso pode apenas refletir a maior incidência, em geral, de baço palpável em crianças, estimada em aproximadamente 10% (GEORGE et al, 1996).

O diagnóstico laboratorial inclui obrigatoriamente o achado de plaquetopenia, classicamente caracterizada pelo número de plaquetas abaixo de $150 \times 10^9/L$, ainda que alguns autores utilizem outros valores como parâmetro da normalidade (ex: $175 \times 10^9/L$ em MEDEIROS e BUCHANAN, 1996). A contagem de plaquetas na PTI usualmente é menor do que $10-20 \times$

$10^9/L$. Crianças com contagens plaquetárias mais altas raramente apresentam manifestações clínicas.

O hemograma completo e o exame do esfregaço do sangue periférico são essenciais para o diagnóstico da PTI. A presença de grumos de plaquetas sugere pseudotrombocitopenia. A morfologia dos leucócitos deve ser normal. Algumas crianças com PTI podem ter linfócitos atípicos e eosinofilia. Anemia, se presente, pode ser causada por sangramento agudo ou crônico ou deficiência nutricional de ferro concomitante à PTI (GEORGE et al, 1996). Ela pode ser encontrada em até 15% das crianças, especialmente naquelas com história de epistaxe, hematúria ou sangramento gastrointestinal (WILSON, 2003).

O *guideline* da *American Society of Hematology* de 1996 (GEORGE et al, 1996) estabelece os seguintes critérios para o diagnóstico da PTI através da análise do sangue periférico:

- Achados consistentes com o diagnóstico de PTI:
 1. Trombocitopenia: plaquetas de tamanho normal ou maior do que o normal, mas plaquetas gigantes, com diâmetro próximo ao das hemácias, não devem predominar;
 2. Hemácias morfologicamente normais;
 3. Leucócitos morfologicamente normais.
- Achados não consistentes com diagnóstico de PTI:
 1. Predomínio de plaquetas gigantes;
 2. Poiquilocitose, esquizócitos, policromatofilia – a não ser em resposta a sangramento –, macrócitos, hemácias nucleadas;
 3. Leucocitose ou leucopenia, com células anormais ou imaturas, embora linfócitos atípicos e eosinofilia possam ocorrer em crianças com PTI.

O mielograma não é necessário para o diagnóstico dos casos típicos com achados clínicos e laboratoriais clássicos, mas torna-se essencial quando existem achados atípicos como linfadenomegalia, anemia, organomegalia ou contagem de leucócitos anormal (MEDEIROS e BUCHANAN, 1996). A realização rotineira do mielograma nos casos presumidos de PTI é tema ainda controverso. O mielograma ou a biópsia da medula óssea revelam megacariócitos em número normal ou aumentado (WILSON, 2003).

Para exclusão de doenças associadas – púrpura trombocitopênica secundária – outras investigações podem ser necessárias. Dosagens séricas de imunoglobulinas, especialmente IgA e IgG, bem como sorologia viral podem ser solicitadas. Infecção pelo citomegalovírus pode ser considerada em menores de 1 ano de idade – infecção perinatal – e mononucleose infecciosa para as crianças maiores. Trombocitopenia imune tem sido relatada como a primeira manifestação da infecção pelo HIV transmitida de forma vertical ou através de hemotransfusões. A necessidade de realização de exames para excluir a infecção pelo HIV deve ser definida pelos dados colhidos na anamnese. A sua investigação de rotina não é necessária para todos os pacientes. Provavelmente, não há necessidade de realização rotineira do teste de Coombs ou de testes da coagulação, ou mesmo da pesquisa do fator antinúcleo (FAN) e de anticorpos anti-DNA. A púrpura trombocitopênica imune como característica do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é relatada mais comumente em adolescentes do sexo feminino e está quase sempre associada a outros estigmas da doença. (EDEN e LILLEYMAN, 1992 ; GEORGE et al, 1996). De acordo com ZIMMERMAN e WARE (1997), as crianças com PTI, que apresentam a pesquisa do fator antinúcleo (FAN) positiva, devem ser cuidadosamente observadas quanto ao aparecimento de sintomas adicionais, uma vez que o achado de FAN positivo não é totalmente

sensível ou específico para predizer o desenvolvimento de outra doença auto-imune no futuro.

O tempo de sangramento está aumentado, apesar de não ser necessária a realização deste teste, na suspeita de PTI.

Os auto-anticorpos contra as glicoproteínas da superfície das plaquetas – particularmente IIb/IIIa – podem ser comumente detectados em 60% a 70% dos casos, mas não têm significado prognóstico e não servem como teste diagnóstico (BOLTON-MAGGS, 2000).

As trombocitopenias hereditárias, tais como doença de Bernard-Soulier, doença de von Willebrand, doença de Wiskott-Aldrich e anomalia de May-Hegglin, entre outras, devem ser consideradas diagnósticos diferenciais possíveis nos casos de trombocitopenia crônica associada a história familiar de plaquetopenia, alterações morfológicas das plaquetas e dos leucócitos, e falha de resposta às terapias com corticóides e com imunoglobulina venosa – IgIV – (BADER-MEUNIER et al, 2003).

A caracterização da intensidade da hemorragia em pacientes com PTI é bastante subjetiva, pela ausência de marcadores laboratoriais ou instrumentos clínicos válidos. Na maioria dos relatos da literatura, a contagem de plaquetas tem sido o primeiro parâmetro, se não o único, em que as decisões de tratamento e seguimento se baseiam. A gravidade do sangramento na PTI é muitas vezes inversamente proporcional ao número de plaquetas, mas muitos pacientes têm mínima ou nenhuma hemorragia, apesar da marcante trombocitopenia. Afirma-se que crianças com PTI tipicamente sangram menos com qualquer número de plaquetas do que outras com leucemia, anemia aplástica ou recebendo quimioterapia. Todavia, dados confirmatórios não são disponíveis (BUCHANAN e ADIX, 2002).

Descrições imprecisas, não quantitativas têm sido usadas para descrever o sangramento de pacientes com PTI. Os termos púrpura “seca” e “molhada”

foram cunhados há mais de duas décadas para diferenciar os pacientes com hemorragia mucosa ou interna grave (púrpura “molhada”), cuja evolução era potencialmente fatal, daqueles com sangramento cutâneo somente (púrpura “seca”) que, ainda, acredita-se terem um bom prognóstico (CROSBY, 1975; VESELY et al, 2000).

BOLTON-MAGGS e MOON, em 1997, classificaram a hemorragia aguda dos casos novos de PTI, independentemente da contagem plaquetária, de acordo com os sintomas clínicos em: (1) sem sintomas; (2) sintomas leves: equimoses e petéquias, epistaxe discreta e ocasional, com nenhuma ou pouca interferência na vida diária; (3) sintomas moderados: manifestações cutâneas mais significativas, com algumas lesões de mucosa, menorragia e epistaxes mais difíceis de controlar; (4) sintomas graves: episódios de sangramento que requereram internação hospitalar e/ou transfusão de hemocomponentes, com comprometimento significativo da qualidade de vida. Do total das 427 crianças elegíveis para esse estudo, a maior parte (315 crianças) apresentou doença leve, mesmo na vigência de plaquetopenia intensa e somente 39 (9%) apresentaram sangramento durante a admissão: 16 (5%) das 315 com manifestações leves, 18 (20%) dos 90 casos moderados e 5 (38%) dos 13 casos graves. Das manifestações hemorrágicas mais incômodas, a mais comum foi epistaxe.

No estudo de BUCHANAN e ADIX, em 2002, o sangramento de 54 pacientes com PTI, com idades variando de 8 meses a 17 anos (mediana de 5 anos), foi mensurado e categorizado de acordo com um sistema de graduação semi-quantitativo que incluiu 4 categorias e 4 graduações: (1) tendência geral de sangramento; (2) sangramento na cavidade oral; (3) epistaxe; (4) sangramento cutâneo. Em cada uma dessas categorias, o sangramento foi graduado de 0 a 4, sendo 0, nenhuma evidência de sangramento; 1, mínimo; 2, leve; 3, moderado e 4, grave. A categoria sangramento generalizado (1)

englobou todo sangramento em locais não descritos nas outras categorias, como hemorragia intracraniana, menorragia, hematúria, hemorragia gastrointestinal. A graduação da hemorragia cutânea foi menos precisa do que a de outros locais. Dos 54 pacientes, 36 (67%) foram avaliados ao diagnóstico. A mediana da contagem plaquetária no momento da avaliação foi de $12 \times 10^9/L$, portanto, a maioria das crianças apresentava plaquetopenia intensa, isto é, $< 20 \times 10^9/L$. Com exceção da categoria epistaxe, houve uma forte tendência de associação entre maior grau de sangramento e menor número de plaquetas: 97% de sangramento generalizado nos graus 3 e 4 foram observados nos pacientes com plaquetopenia menor que $20 \times 10^9/L$. Graus 3 e 4 para sangramento oral foram vistos na vigência de contagem de plaquetas abaixo de $10 \times 10^9/L$ em 11 das 12 ocasiões em que ocorreram. Contudo, a maioria das crianças com contagens plaquetárias extremamente baixas ($< 5 \times 10^9/L$) teve hemorragia de grau 2 ou menor. Não foi documentado nenhum caso de hemorragia intracraniana.

Um dos raros estudos que não associou o número de plaquetas à sintomatologia inicial, o *guideline* italiano (DE MATTIA et al, 2000) utilizou uma classificação clínica que considerava três tipos distintos de PTI. O tipo A ou PTI assintomática ou pouco sintomática era constituído pelos pacientes sem sangramentos ou com poucas petéquias e equimoses e sem hemorragia mucosa. O tipo B ou PTI intermediária era formado pelos pacientes com um maior número de petéquias e equimoses e com hemorragia mucosa. E o tipo C ou PTI grave abrangia os pacientes com sangramento cutâneo-mucoso grave e com pelo menos um dos achados: hemorragia intracraniana, hemorragia retiniana, choque hemorrágico, hemorragias internas graves com risco de morte.

Ainda que os estudos apresentem limitações na aplicabilidade clínica, especialmente na diferenciação exata dos graus de intensidade da hemorragia,

métodos de medida do sangramento das crianças com PTI constituem promissores instrumentos para o manejo da doença e para a avaliação da resposta aos tratamentos.

1.3. CURSO CLÍNICO – HISTÓRIA NATURAL DA PTI

A remissão da doença ocorre, para cerca de 80% a 90% das crianças acometidas, dentro de 6 meses após o diagnóstico de um quadro de PTI aguda. A entidade PTI crônica, arbitrariamente definida como sendo a persistência de plaquetopenia por mais de 6 meses da apresentação inicial, tem uma incidência estimada em 1/250.000 crianças por ano (MEDEIROS e BUCHANAN, 1996). Alguns autores, considerando que muitas crianças atingem a remissão no período entre 6 meses e 1 ano após o diagnóstico, preferem a definição da PTI crônica como sendo a plaquetopenia menor que $100 \times 10^9/L$ persistente por mais de 1 ano, ainda que a primeira definição seja a mais clássica e de uso corrente (TAMARY et al, 1994).

As variedades aguda autolimitada e crônica persistente são descritas, mas se são variações individuais de uma mesma doença, ou duas condições distintas, inclusive quanto à patogênese, não está estabelecido (WALKER e WALKER, 1984).

A PTI aguda afeta igualmente ambos os sexos, mas a PTI crônica parece ser 2 a 3 vezes mais comum em meninas e mais prevalente em crianças mais velhas. Dessa forma, a PTI crônica parece ser menos freqüente nos meninos menores de 2 anos de idade e mais comum nas meninas acima de 10 anos de idade (HEDMAN et al, 1997). Doenças auto-imunes subjacentes devem ser pesquisadas nesses casos, especialmente o Lúpus Eritematoso Sistêmico.

A história natural da PTI crônica das crianças é diferente da observada nos adultos, nos quais a remissão espontânea é infreqüente – cerca de 5%. O prognóstico de crianças com PTI crônica é incerto, embora 1/3 delas

apresente remissão espontânea muitos meses ou muitos anos após o diagnóstico (GEORGE et al, 1996).

Estudos publicados mostram que 58% a 79% das crianças com PTI crônica apresentam remissão espontânea dentro de poucos meses a vários anos– em alguns casos mais de 20 anos –, embora seja impossível prever para cada caso se e quando tal remissão vai ocorrer (MEDEIROS e BUCHANAN, 1996).

As taxas de remissão espontânea variam nos diversos estudos, mas são bastante altas na maioria deles: 66,6% em 5 anos (WONG et al, 2002), 63,6% em 8,6 anos (TAMARY et al, 1994), 61% em 15 anos (REID, 1995). Já o estudo de 7 séries de casos envolvendo 251 crianças, durante o período de 1952 a 2000, observou a evolução para a remissão espontânea em 36% dos casos de PTI crônica infantil (BLANCHETTTE et al, 2003).

Características da apresentação da doença associadas a um risco aumentado de cronicidade incluem uma história de púrpura por mais de 2 a 4 semanas antes do diagnóstico, o sexo feminino, a idade acima de 10 anos e uma contagem plaquetária mais alta à apresentação.

O reconhecimento de que a remissão espontânea pode ocorrer até muitos anos após o diagnóstico tem influenciado as decisões quanto à escolha do melhor tratamento, especialmente no que diz respeito à realização da esplenectomia. É recomendável que a esplenectomia, curativa em cerca de 70% das crianças com PTI, seja protelada o maior tempo possível ou que, pelo menos, se aguarde o prazo de 12 meses após o diagnóstico para a sua realização, reservando-se essa conduta para as crianças com hemorragias potencialmente fatais ou com sangramento recorrente e sem causas locais (TAIT e EVANS, 1993).

A mortalidade da PTI infantil é reconhecidamente baixa, apesar do risco de morte para os pacientes com PTI não ser ainda bem definido. Na criança, a hemorragia intracraniana é a principal causa de morte e ocorre em cerca de

0,5%-1% dos casos. Menos de 50% destes são fatais. O estudo de SCHATTNER e BUSSEL (1994) sobre mortalidade na PTI de adultos e crianças encontrou 3 grupos que representam momentos de alto risco de morbimortalidade: (1) a apresentação inicial da doença para as crianças; (2) a esplenectomia e (3) a doença refratária prolongada, para os adultos. No grupo pediátrico, as mortes são mais freqüentes próximas ao diagnóstico. Dados preliminares sugerem que o fator determinante da hemorragia nessas crianças seja a intensidade da plaquetopenia, mais do que o tempo do diagnóstico (WALKER e WALKER, 1984).

A decisão de tratar ou não tratar a PTI da criança com medicamentos, assim como a escolha do melhor tratamento medicamentoso, dependem de uma análise de diversos fatores que incluem: a medida da gravidade das manifestações hemorrágicas, a toxicidade dos medicamentos, os riscos, benefícios e custos do tratamento e a interferência na qualidade de vida dos indivíduos (BUCHANAN e ADIX, 2001). Essa análise pode ser facilitada se um critério objetivo que defina a probabilidade de uma criança com PTI progredir para a forma crônica for estabelecido ao diagnóstico ou precocemente durante o curso clínico da doença. Sexo, idade, estação do ano durante a qual a doença se inicia e associação com infecção viral são fatores quase sempre citados na busca de características preditivas da cronicidade.

ROBB e TIEDEMAN (1990) observaram, numa série retrospectiva de 289 casos de PTI infantil, entre os anos de 1968 e 1987, que os pacientes podem ser alocados em dois grupos: aqueles em que a doença tem início gradual e progressivo e nos quais a hemorragia mucosa é menos comum, e aqueles nos quais a manifestação da doença é súbita, às vezes com equimoses extensas e sangramento mais grave. A variável – história de sintomas por mais de 14 dias antes da apresentação – foi fortemente associada à cronicidade ($p < 0,001$). Não foi esclarecido se esses dois grupos com

diferentes formas de início das manifestações hemorrágicas são subtipos da doença com diferentes patogêneses. O estudo também averiguou se existiria um período de tempo, dentro do prazo de 6 meses, durante o qual o curso da PTI poderia ser previsto. Demonstrou-se que com 28 dias o risco de cronicidade triplicou no grupo com plaquetas entre $50\text{--}150 \times 10^9/\text{L}$ e aumentou 5 vezes para os pacientes com plaquetas $< 50 \times 10^9/\text{L}$. Concluiu-se que contagens baixas de plaquetas 28 dias após o diagnóstico associam-se com o risco de trombocitopenia prolongada. Esse risco é maior no grupo com as menores contagens plaquetárias. Infecção viral prévia, sexo, idade e estação do ano ao diagnóstico não foram preditivos da evolução.

WALKER e WALKER (1984) também usaram o critério de sintomas por mais de 14 dias e encontraram dois grupos diferentes quanto à evolução: 91% dos pacientes do grupo com sintomas por até 14 dias entraram em remissão espontânea, em comparação aos 36% do outro grupo com sintomas mais duradouros.

Outros estudos também definiram a ausência de infecções prévias, além da longa duração das manifestações hemorrágicas antes do diagnóstico (história de equimoses por 1 a 2 semanas antes do diagnóstico), como prováveis fatores preditivos da cronicidade (EDEN e LILLEYMAN, 1992; SCHATTNER e BUSSEL, 1994).

A dificuldade em se analisar o curso clínico da PTI passa também pela falta de consenso de definição clara quanto ao desfecho clínico e a resposta às diversas modalidades terapêuticas. Como observou BELL (2002), não há definições padronizadas para termos como remissão completa, remissão completa contínua, resposta temporária, resposta satisfatória, resposta parcial, remissão espontânea, falha de resposta.

1.4. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA PTI

A despeito das controvérsias que continuam animando os debates sobre o manejo da PTI da criança e que são abordadas no item 1.6, o tratamento da PTI aguda infantil dispõe das seguintes modalidades ou alternativas: (1) não prescrever medicamento; (2) prescrever medicamentos tais como corticóide oral ou venoso, imunoglobulina endovenosa, imunoglobulina anti-Rh (anti-D). Já o tratamento medicamentoso da PTI crônica dispõe também de outras alternativas, como o uso isolado ou combinado de alcalóides da vinca (vincristina, vinblastina), danazol, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina. O tratamento da PTI refratária, definida como ausência de resposta à esplenectomia com persistência de plaquetopenia $<20 \times 10^9/L$, também considera as combinações dessas drogas (BUSSEL, 2002).

Sem sombra de dúvida, a mais difícil e desafiadora de todas essas modalidades é a opção de não prescrever medicamentos, especialmente diante de plaquetopenia intensa e tendo como “ pano de fundo ” a possibilidade, ainda que remota, de hemorragia intracraniana – incidência de 0,1% a 0,2% (LILLEYMAN, 1994).

Na tentativa de organizar e normatizar as condutas na PTI, vários centros de pesquisa e atendimento e vários grupos de pesquisadores participaram da elaboração de *guidelines* sobre o manejo da doença em adultos e crianças.

Entre os mais difundidos *guidelines* para PTI e também por isso mais comentados e criticados, estão aqueles publicados pelos seguintes grupos:

1. *British Paediatric Haematology Group* (EDEN e LILLEYMAN, 1992);
2. *American Society of Hematology* (GEORGE et al, 1996);

3. *British Society for Haematology* (BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY GENERAL HAEMATOLOGY TASK FORCE, 2003).

Tentando adequar as recomendações ao seu próprio meio e acrescentar, de forma crítica, outros padrões de conduta no manejo da PTI, outros países formularam seus próprios *guidelines*, como a França (MARIE et al, 1997) e a Itália (DE MATTIA et al, 2000). No Brasil, ainda não foi elaborado um protocolo nacional que expresse um consenso dos hematologistas brasileiros sobre o manejo da PTI da criança.

O *guideline* britânico pediátrico (EDEN e LILLEYMAN, 1992) recomenda não tratar as crianças com contagens de plaquetas $>30 \times 10^9/L$ ou que apresentem apenas equimoses e nenhum sangramento intenso ou em mucosas. Quanto ao uso de imunoglobulina endovenosa, esse protocolo orienta que ela seja reservada para o tratamento de emergência de pacientes que não respondem aos corticóides e para aqueles que apresentem sangramento ativo. A imunoglobulina também é considerada apropriada como tratamento preparatório para cirurgias ou extrações dentárias de urgência.

Quanto ao tratamento da PTI crônica, esse *guideline* define que os únicos pacientes que necessitam tratamento são: – aqueles com trombocitopenia acentuada e sangramento repetitivo de mucosas; – meninas que apresentem menorragia; – vítimas de acidentes ou outros traumas; – aqueles candidatos a cirurgia eletiva; – aqueles que apresentem qualquer manifestação neurológica.

O *guideline* americano (GEORGE et al, 1996) orienta as seguintes condutas na PTI da criança:

“– não hospitalizar e não tratar rotineiramente as crianças assintomáticas ou com púrpura leve. O tratamento específico deve ser evitado para as crianças com contagens de plaquetas entre $20-30 \times 10^9/L$ e principalmente nas crianças com plaquetas $>30 \times 10^9/L$ que estejam assintomáticas ou que

apresentem púrpura leve. É inapropriado não tratar crianças com sangramento grave e que constitua ameaça à vida, independente do número de plaquetas;

- crianças com plaquetas $<20 \times 10^9/L$ e sangramento acentuado de mucosas e aquelas com plaquetas $<10 \times 10^9/L$, mesmo com púrpura leve, devem ser internadas e receber imunoglobulina endovenosa ou glicocorticóides;

- pacientes com hemorragia grave e com risco de morte devem ser hospitalizados, receber cuidados intensivos e tratamento que inclua corticoterapia parenteral ou oral em alta dose, imunoglobulina endovenosa e transfusões de plaquetas;

- o corticóide oral em alta dose é apropriado como tratamento inicial de crianças com hemorragia mucosa e plaquetas $<20 \times 10^9/L$ e para aquelas com púrpura leve e plaquetas $<10 \times 10^9/L$;

- é apropriado tratar os quadros hemorrágicos graves e com risco de morte com imunoglobulina endovenosa. Esta também é indicada para o tratamento inicial de crianças com plaquetas $<10 \times 10^9/L$ e púrpura leve, e de crianças com plaquetas $<20 \times 10^9/L$ e sangramento em membranas mucosas;

- o tratamento das crianças que não respondem à esplenectomia só é recomendado para aquelas que apresentem sangramento ativo, com plaquetas $<30 \times 10^9/L$.”

O recente *guideline* britânico de 2003 (BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY GENERAL HAEMATOLOGY TASK FORCE, 2003) faz as seguintes considerações e recomendações para o manejo da PTI da criança:

- “– a gravidade do quadro clínico, em conjunto com a contagem de plaquetas, devem ser usadas para definir a gravidade da PTI aguda em crianças. O tratamento deve ser considerado com base nos sinais e sintomas e não apenas na contagem plaquetária;

- crianças com PTI aguda e doença clinicamente leve podem ser conduzidas de maneira conservadora, com aconselhamento e contato freqüente com o médico, independentemente do número de plaquetas;
- se a criança tem hemorragia de mucosa e sintomas cutâneos mais extensos, o uso de prednisolona em alta dose é apropriado e eficaz;
- o uso da imunoglobulina endovenosa deve ser reservado para o tratamento emergencial de quadros hemorrágicos graves ou às crianças que serão submetidas a procedimentos invasivos ou cirúrgicos, com risco de sangramento.”

Não há, no Brasil, estudos que apontem para uma uniformidade de conduta e tratamento da PTI infantil. Em todo o mundo, os relatos sugerem que os protocolos internacionais são seguidos de forma muitas vezes adaptada à cultura e às particularidades de cada local no que tange aos aspectos sócio-econômicos e de disponibilidade de medicamentos (BOLTON-MAGGS e MOON, 1997; VESELY et al 2000, 2003). As dificuldades e as controvérsias no manejo da PTI são comuns a todos os centros de estudos, como constatou o *International Childhood ITP Study Group* na análise do registro de 2000 crianças com PTI, pertencentes a 12 países. Foram detectadas diferenças importantes quanto à caracterização da gravidade das manifestações hemorrágicas, quanto à decisão pela conduta expectante, quanto ao tratamento medicamentoso e quanto à hospitalização, entre outras (IMBACH e ZIMMERMAN, 2003).

1.5. ESPLENECTOMIA

Estudos mostram que 58% a 79% das crianças com PTI crônica apresentam remissão espontânea dentro de poucos meses a vários anos, embora seja impossível prever para cada caso se e quando tal remissão vai

ocorrer (MEDEIROS e BUCHANAN, 1996). A taxa de remissão espontânea esperada após 15 anos é de 61% a 63% (TAMARY et al, 1994; REID, 1995).

Quando realizada em crianças com PTI crônica, a esplenectomia associa-se com taxas mínimas de morbidade e mortalidade e, geralmente, é eficaz. Os diversos estudos sobre a resposta à esplenectomia na PTI crônica infantil mostram que aproximadamente 67% a 78% dos pacientes atingem a remissão – plaquetas $>150 \times 10^9/L$ – após a cirurgia (WALKER e WALKER, 1984; REID, 1995; BEN-YEHUDA et al, 1994; GEORGE et al, 1996). O procedimento é bem tolerado independentemente da idade do paciente no momento da cirurgia. MANTADAKIS e BUCHANAN (2000), numa revisão de esplenectomias realizadas em crianças com PTI ao longo de 37 anos, relataram complicações em 2,6% dos casos, taxa menor do que a de 5% descrita para adultos esplenectomizados para PTI crônica (GADENSTÄTTER et al, 2002). Isso é esperado, porque as crianças com PTI são saudáveis e, geralmente, não têm doenças cardiopulmonares subjacentes.

A principal objeção para a realização da esplenectomia na criança com PTI é o pequeno, mas documentado, risco de sepse fatal por germes encapsulados, após a cirurgia, estimado em 1 para 300 a 1.000 pacientes-ano. Recomenda-se que a cirurgia seja evitada, se possível, durante os primeiros 4 a 5 anos de vida, uma vez que as complicações infecciosas são mais comuns em crianças esplenectomizadas antes dos 5 anos de idade (WILSON, 2003). Numa série de 821 crianças esplenectomizadas na Inglaterra no período de 1960 a 1964 por trauma ou doença hematológica, 16 (1,9%) apresentaram sepse e dessas, 14 (87%) eram menores de 4 anos (WALKER, 1976).

Pelo menos duas semanas antes da esplenectomia eletiva, as crianças devem ser vacinadas contra o *Haemophilus influenzae* tipo b e, se tiverem idade superior a 2 anos de idade, também devem receber a vacina anti-pneumocócica polivalente e a vacina anti-meningocócica. O uso profilático de

penicilina é recomendado por pelo menos um ano após a esplenectomia. A profilaxia por um período mais prolongado depende das circunstâncias individuais e da prevalência do *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, na comunidade (BLANCHETTE e CARCAO, 2000; BLANCHETTE e PRICE, 2003).

A PTI crônica refratária à medicação frequentemente leva à esplenectomia que, nesses casos, é uma opção terapêutica que produz uma remissão prolongada em 65% a 90% dos casos. Contudo a esplenectomia, como tratamento da PTI, deve ser reservada para os casos crônicos com manifestações hemorrágicas significativas; a taxa de recaída após a cirurgia é de aproximadamente 30% (TAMARY et al, 1994).

A causa mais comum de recidiva após a esplenectomia é a presença de baço acessório que ocorre em 12% a 43% dos pacientes esplenectomizados e com PTI recorrente ou persistente. Recorrência tem sido descrita até 21 anos após a esplenectomia e mais de 66% dos pacientes atingem a remissão após a retirada do baço acessório. Cerca de 62% dos baços acessórios são encontrados no hilo esplênico e 25% dentro ou próximo à cauda do pâncreas. Técnicas radiográficas tais como ultrassom e tomografia computadorizada são incapazes de localizar acuradamente baços acessórios com menos de 1 cm de maior diâmetro e resultados falso-negativos podem ocorrer. A cintilografia intra-operatória usando hemácias marcadas com tecnécio-99 ou plaquetas marcadas com índio-III é muito útil, especialmente nos casos mais difíceis (JACIR et al, 1996).

A possibilidade de remissão espontânea tardia em mais de 60% dos casos de PTI faz com que os fatores preditivos da resposta à esplenectomia despertem cada vez mais o interesse dos pesquisadores. Alguns têm defendido que o prognóstico está relacionado com os níveis de anticorpos antiplaquetários (IGAP), o local da seqüestração plaquetária, a resposta pré-

operatória aos corticóides, a idade mais baixa, a maior contagem de plaquetas após a esplenectomia e a resposta à imunoglobulina endovenosa.

O estudo de CHEN e colaboradores (2001), envolvendo 52 adultos e crianças esplenectomizados para PTI, encontrou quatro fatores de bom prognóstico: idade mais baixa; maior contagem plaquetária pré-operatória; menor dose de prednisolona necessária para manter a máxima contagem de plaquetas no período pré-operatório e a contagem de plaquetas maior ou igual a $50 \times 10^9/L$, 14 dias após a esplenectomia, considerando a menor contagem encontrada.

Os pesquisadores NAJEAN e ARDAILLOU (1971), utilizando plaquetas marcadas com cromo radiativo, demonstraram que a proporção de seqüestro pelo baço *versus* pelo fígado foi preditiva de resposta à esplenectomia: 90% dos pacientes com seqüestração esplênica responderam à retirada do baço, em contraposição a apenas 30% daqueles com seqüestro primariamente hepático.

A relação entre resposta medicamentosa e resposta à esplenectomia foi também pesquisada por DAVIS e colaboradores (1991), numa revisão de 40 casos de crianças esplenectomizadas para PTI, num período de 10 anos. Vinte e nove dos 30 pacientes (97%) que responderam à medicação – corticóide, ou imunoglobulina endovenosa, ou ambos – também responderam à cirurgia. Em contraste, apenas 3 dos 10 pacientes que não responderam à medicação responderam à retirada do baço. Todos os pacientes que inicialmente responderam à corticoterapia responderam à esplenectomia ($p < 0,002$).

Recentemente, HOLT e colaboradores (2003) estudaram 32 pacientes com idade entre 6 meses e 17 anos (mediana de 2,3 anos) e verificaram que a resposta à imunoglobulina endovenosa (IgIV), como fator preditivo de resposta à esplenectomia em crianças com PTI, teve um valor preditivo positivo de 91%, um valor preditivo negativo de 67%, sensibilidade de 88% e especificidade de 75%. A associação entre a resposta à imunoglobulina

intravenosa e a resposta à esplenectomia também foi constatada por HEMMILA e colaboradores (2000), num estudo retrospectivo de 23 casos pediátricos de esplenectomia para PTI ($p=0,045$).

As limitações dos estudos pediátricos disponíveis, típicas de estudos retrospectivos, incluem variações nas doses dos medicamentos, amostras insuficientes e tempo de seguimento muito curto em alguns casos. Novos estudos são necessários para se saber se realmente existem fatores preditivos universais ou se a natureza heterogênea da PTI é a única explicação para a diversidade dos achados.

Quanto às recomendações vigentes dos protocolos internacionais mais divulgados, sabe-se que o *guideline* da *American Society of Hematology* só encontrou consenso em indicações selecionadas de esplenectomia, tais como a persistência de doença 12 meses após o diagnóstico com manifestações hemorrágicas e contagem plaquetária $<10 \times 10^9/L$ ou com manifestações hemorrágicas, plaquetas entre $10-30 \times 10^9/L$, resposta passageira ao tratamento inicial e ausência de contra-indicações para a cirurgia. Percebe-se uma grande discordância quanto à realização da esplenectomia de emergência nos casos de sangramento com risco de morte em que os cuidados intensivos já estejam em curso (GEORGE et al, 1996).

Já o *guideline* britânico estabelece que a esplenectomia não deve ser considerada antes de pelo menos 6 meses e, preferencialmente, só após 12 meses do diagnóstico (EDEN e LILLEYMAN, 1992). Em 2003, a *British Society for Haematology* acrescenta: “a esplenectomia é raramente indicada na PTI da criança. O seguimento a longo prazo demonstra que remissões espontâneas continuam a ocorrer até 15 anos após o diagnóstico, portanto a persistência de plaquetopenia por 6 a 12 meses não é por si só indicação para a cirurgia. Considerando que o risco de morrer de PTI na infância é extremamente baixo (menos de 1 em 500), que a mortalidade associada à

esplenectomia é de 1,4%-2,7% e que o risco de sepse pós-esplenectomia persiste durante toda a vida, a cirurgia só se justifica em circunstâncias excepcionais. Restrições ao estilo de vida, menorragia grave ou hemorragia com ameaça à vida são razões para o procedimento, mas apenas 70% a 75% dos casos irão responder à cirurgia e todas as precauções para se evitar a sepse devem ser tomadas” (BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY GENERAL HAEMATOLOGY TASK FORCE, 2003).

1.6. CONTROVÉRSIAS NO MANEJO DA PTI

Cinco aspectos do manejo da PTI são freqüentes temas de discussão: (1) qual o melhor tratamento para aumentar o número de plaquetas nos casos novos de PTI aguda; (2) a freqüência de hemorragia intracraniana na PTI aguda e crônica e os fatores de risco que levam à suspeita da possibilidade da sua ocorrência; (3) a história natural da PTI crônica, com ou sem terapia prévia com corticóides, imunoglobulinas ou esplenectomia; (4) a necessidade da realização do mielograma; (5) a indicação de hospitalização.

1.6.1. TRATAMENTO DA PTI AGUDA

As evidências sugerem que aqueles pacientes que recebem esteróides ou IgIV recuperam o número de plaquetas um pouco mais rapidamente do que aqueles que não recebem nenhum tratamento. A história natural da PTI não parece ser influenciada pelos esteróides e pela IgIV e não há evidências de redução da, reconhecidamente baixa, taxa de mortalidade.

O *guideline* britânico considera que o tratamento deve ser baseado em outros sintomas clínicos além das manifestações cutâneas, e não apenas na contagem plaquetária. Orienta o tratamento conservador para as crianças com

PTI aguda e doença clinicamente leve, independentemente do número de plaquetas. Reserva a corticoterapia, por no máximo 14 dias e independente da resposta, para as crianças que apresentam sangramento de mucosas e sintomas cutâneos mais extensos. Recomenda o uso da imunoglobulina endovenosa para o tratamento de emergência de manifestações hemorrágicas graves ou para crianças que serão submetidas a procedimentos com risco de sangramento (BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY GENERAL HAEMATOLOGY TASK FORCE, 2003).

O *guideline* americano, freqüentemente criticado por valorizar mais o número de plaquetas do que as manifestações clínicas dos pacientes, admite o tratamento conservador para as crianças assintomáticas com plaquetas entre 20-30 x 10⁹/L e, principalmente, para aquelas com plaquetas >30 x 10⁹/L, assintomáticas ou com púrpura leve. Contudo orienta o uso da IgIV para a terapia inicial de crianças com plaquetas <10 x 10⁹/L e púrpura leve; para crianças com plaquetas <20 x 10⁹/L, com dificuldade de seguimento ou não cooperativas; para crianças com plaquetas <20 x 10⁹/L e sangramento de mucosas; e para tratar a hemorragia grave com risco de morte, independente da contagem de plaquetas. Considera apropriado tratar com corticóide oral ou parenteral as crianças com sangramento grave e com plaquetas <50 x 10⁹/L. Altas doses de corticóide oral também são consideradas apropriadas como terapia inicial para crianças com sangramento de mucosas e plaquetas <20 x 10⁹/L, e para aquelas com púrpura leve e plaquetas <10 x 10⁹/L. (GEORGE et al, 1996).

1.6.2. FREQUÊNCIA E RISCO DE HEMORRAGIA INTRACRANIANA

Por ser a principal causa de morte na PTI infantil, a hemorragia intracraniana (HIC), embora rara, é uma das mais temidas e devastadoras complicações da doença. A incidência historicamente relatada como sendo de 1%, foi revista e reduzida para uma taxa de 0,1% a 0,2%, nos estudos de LILLEYMAN (1994). O medo da sua ocorrência leva, geralmente, os médicos a recomendarem a restrição das atividades das crianças com PTI e, muitas vezes, a hospitalizá-las e tratá-las com corticóides, IgIV, ou ambos, na tentativa de aumentar rapidamente a contagem das plaquetas e, teoricamente, reduzir o risco de sangramento fatal. Os fatores que predisõem à hemorragia intracraniana são pouco compreendidos. Acredita-se que ela, preferencialmente, ocorra nos primeiros dias ou primeiras semanas da doença, quando a contagem de plaquetas é, na maioria das vezes, menor que $20 \times 10^9/L$ e, uma vez ocorrendo, acredita-se que o seu prognóstico seja desfavorável. A hemorragia intracraniana não tem sido comumente associada a PTI crônica. Na revisão da literatura de 1975 a 1995 foram identificados 56 casos de sangramento neurológico na PTI infantil, dos quais 55% eram meninas. As idades variaram de 13 meses a 16 anos. Do total, 73% das crianças tinham plaquetas abaixo de $10 \times 10^9/L$ no momento da hemorragia intracraniana. De 51 crianças nas quais o momento do episódio do sangramento foi relatado, 26 (51%) o apresentaram dentro de 4 semanas do diagnóstico. Em 50%, a hemorragia intracraniana ocorreu apesar da terapia medicamentosa prévia ou concomitante à mesma; 29 das 56 crianças foram submetidas à esplenectomia e 20 à craniotomia. Cerca de 54% sobreviveram e a maioria sem seqüelas neurológicas permanentes.

Baseando-se nesses dados, alguns princípios do diagnóstico e do manejo podem ser definidos. É extremamente importante realizar estudos de imagem – tomografia computadorizada, por exemplo – quando se suspeita de hemorragia intracraniana, para se determinar a localização, a extensão e a conduta subsequente. A conduta mais importante é a elevação do número de plaquetas, por meio de várias medidas. As transfusões de plaquetas podem aumentar a contagem plaquetária temporariamente, especialmente quando associadas ao uso de esteróides ou IgIV. A esplenectomia reduz a destruição tanto das plaquetas autólogas quanto das transfundidas e, comumente, aumenta a contagem plaquetária em horas. Uma vez que a hemorragia intracraniana ocorre precocemente na PTI, muitos especialistas defendem o uso de corticóides, IgIV ou IgIV anti-D, durante o período presumido como sendo de “máximo risco”, mas estudos demonstrando a eficácia dos corticóides ou da imunoglobulina em prevenir os óbitos na PTI infantil ainda não existem (MEDEIROS e BUCHANAN, 1996).

1.6.3. HISTÓRIA NATURAL DA PTI CRÔNICA

O protocolo britânico de 1992 (EDEN e LILLEYMAN, 1992) recomenda tratamento medicamentoso para os seguintes pacientes com PTI crônica: – aqueles com trombocitopenia acentuada e sangramento repetitivo de mucosas; – meninas que apresentem menorragia; – vítimas de acidentes ou outros traumas; – aqueles candidatos a cirurgia eletiva; – aqueles que apresentem qualquer manifestação neurológica.

Os casos raros de crianças com PTI crônica grave implicam manejo mais difícil e tratamento individualizado, uma vez que elas tendem a apresentar contagens plaquetárias persistentemente abaixo de $10 \times 10^9/L$ e são mais propensas a ter manifestações hemorrágicas (BRITISH COMMITTEE FOR

STANDARDS IN HAEMATOLOGY GENERAL HAEMATOLOGY TASK FORCE, 2003).

O *guideline* americano recomenda o tratamento medicamentoso para as crianças que não respondem à esplenectomia e que apresentem sangramento ativo, com plaquetas $<30 \times 10^9/L$. Sugere várias opções terapêuticas, mas não chega a um consenso sobre a maior eficácia de nenhum regime em particular (GEORGE et al, 1996).

1.6.4. REALIZAÇÃO DO MIELOGRAMA

A necessidade da realização do mielograma em crianças com achados típicos de PTI é tema de discussão. Há um consenso de que o mielograma não é necessário se a primeira conduta for observação, ou IgIV, ou IgIV anti-D. Controvérsias existem quanto à realização do mielograma previamente ao uso de corticóides, para excluir a possibilidade de leucemia aguda. Estudos retrospectivos sugerem que essa conduta pode não ser necessária. O mielograma, ou a biópsia, é necessário para as crianças com achados clínicos e laboratoriais atípicos ou para aquelas que não respondem ao tratamento (WILSON, 2003).

CALPIN e colaboradores (1998) realizaram um dos estudos mais abrangentes para verificação da necessidade de realização do mielograma no diagnóstico da PTI da criança. De um total de 484 crianças submetidas à realização do mielograma para confirmar o diagnóstico de PTI, todas as 332 que apresentavam características típicas de PTI também apresentaram exames normais. O risco de não se diagnosticar um quadro de leucemia, nesse estudo, foi estimado como sendo menor do que 1%.

Quando BOLTON-MAGGS e MOON (1997) avaliaram a adesão dos médicos britânicos aos *guidelines* publicados, observaram que o mielograma

foi realizado, na apresentação da doença, em 168 (39%) das 427 crianças. Ao contrário do recomendado, 113 do total de 257 crianças (44%) que não fizeram mielograma foram tratadas com corticóides, IgIV, ou ambos. Quase um terço de todas as crianças que receberam corticóide não fez mielograma.

De acordo com o protocolo americano, o mielograma é apropriado e necessário para estabelecer o diagnóstico em pacientes com plaquetopenia persistente por mais de 6 a 12 meses e em pacientes que não respondem à IgIV. Mas a sua realização não é nem apropriada, nem necessária, para estabelecer o diagnóstico, antes de se iniciar a terapia com IgIV (GEORGE et al, 1996).

O *guideline* britânico considera desnecessário realizar o mielograma nos casos típicos de PTI e recomenda a sua realização nos casos com achados clínicos atípicos, nos que não respondem ao tratamento e previamente ao uso de corticóides (BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY GENERAL HAEMATOLOGY TASK FORCE, 2003).

1.6.5. HOSPITALIZAÇÃO

Para os britânicos, uma vez que o diagnóstico de PTI seja feito, geralmente não há necessidade de manter a criança no hospital até que o número de plaquetas aumente. Exceções dependem da ocorrência de sangramento ou de questões sociais. A internação hospitalar deve ser reservada para os pacientes que apresentem manifestações hemorrágicas graves (EDEN e LILLEYMAN, 1992; BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY GENERAL HAEMATOLOGY TASK FORCE, 2003).

Para os americanos, a hospitalização é apropriada para uma criança com sangramento grave e que ameaça a vida, independente da contagem de plaquetas e para a criança com plaquetas $<20 \times 10^9/L$, com sangramento de

mucosas e que requeira intervenção médica. A hospitalização é inapropriada para a criança assintomática com plaquetas entre $20-30 \times 10^9/L$ ou para a criança com plaquetas $>30 \times 10^9/L$, assintomática ou com púrpura leve. A hospitalização pode ser apropriada para a criança com plaquetas $<20 \times 10^9/L$, com dificuldade de seguimento, ou não cooperativa, ou quando os pais requerem a internação (GEORGE et al, 1996).

Como se percebe, o *guideline* americano preconiza hospitalização mais freqüentemente que o britânico.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- Caracterizar, de acordo com a experiência do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG, a apresentação clínica da Púrpura Trombocitopênica Imune da criança, no que diz respeito à idade ao diagnóstico, à frequência conforme o sexo, à história prévia de infecção, vacinação ou uso de drogas, às manifestações clínicas ao diagnóstico, à evolução.
- Determinar a frequência de quadros clínicos assintomáticos, leves, moderados e graves e correlacioná-los com as respectivas contagens de plaquetas.
- Determinar os fatores clínicos, laboratoriais e terapêuticos preditivos da resposta à esplenectomia.
- Determinar os fatores preditivos do desfecho – remissão ou atividade – e verificar a situação atual dos pacientes.
- Determinar os fatores preditivos da evolução para a cronicidade.

MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

O ponto de partida para o levantamento dos dados foi o Livro de Registro de Mielogramas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), devido à inexistência de arquivo nosológico. Esse livro contém as informações para a identificação de todos os pacientes, adultos e crianças, submetidos ao mielograma realizado pela equipe médica do Serviço de Hematologia do HC-UFMG. Tais informações incluem: número de registro do mielograma, data da realização da punção medular, nome do paciente, número de prontuário, procedência do paciente – ambulatório ou unidade de internação, local anatômico da aspiração da medula óssea – esterno ou crista ilíaca, hipótese(s) diagnóstica(s) e nome do médico responsável.

A princípio, foram selecionados para revisão de prontuários os pacientes submetidos ao exame da medula óssea no Serviço de Hematologia, no período de abril de 1988 a dezembro de 2001, cujas hipóteses diagnósticas relatadas no Livro de Registros faziam referência direta ou indireta a um provável quadro de púrpura. Dessa forma, no campo das hipóteses diagnósticas, foram consideradas as expressões: “*plaquetopenia a esclarecer*”; “*púrpura?*”; “*PTI?*”; “*plaquetas ↓ a esclarecer*”; “*trombocitopenia*”; “*sangramento a esclarecer: PTI?*”.

À pesquisa no Livro de Registros, seguiu-se a confirmação do diagnóstico no arquivo de laudos dos mielogramas realizados e analisados pelos médicos do Serviço de Hematologia do HC-UFMG. Foram considerados para revisão de prontuários: todos os resultados de mielogramas conclusivos para PTI, todos os resultados considerados normais e todos aqueles que mostravam série megacariocítica hiperclular, ainda que não concluíssem pelo diagnóstico de PTI. Foram excluídos os resultados conclusivos para outros

diagnósticos, tais como calazar, leucemia aguda, anemia aplástica grave e outros.

A idade até 16 anos completos foi outro critério de inclusão adotado, porque era essa a idade limite de entrada dos pacientes no Ambulatório de Hematologia Pediátrica do HC-UFMG, no período de 1988 a 1996. Foram analisados os prontuários de 187 pacientes, sendo que, desses, 25 fizeram parte do primeiro estudo (FERNANDES et al, 1999) e não puderam ser revistos, por se encontrarem no “arquivo morto” do Hospital das Clínicas e inacessíveis para fins de pesquisa. Os dados relativos a esses 25 prontuários foram baseados nos questionários preenchidos no primeiro levantamento, com ressalvas quanto ao tempo de seguimento. Todos os demais foram revistos e atualizados até a data correspondente à última consulta, sendo que a pesquisa de atualização de dados foi realizada até junho de 2004.

Os casos de PTI infantil atendidos no Serviço de Urgência do HC-UFMG e que porventura não foram encaminhados ou não chegaram ao Ambulatório de Hematologia não constituíram objeto deste estudo.

Portanto, foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes submetidos ao mielograma no Serviço de Hematologia do HC-UFMG, ou cujas lâminas de mielograma realizado em outros serviços foram revistas por médicos do Serviço de Hematologia do HC-UFMG, no período de abril de 1988 a dezembro de 2001.
- Pacientes com quadro de trombocitopenia, cujos mielogramas foram conclusivos para PTI, ou apresentavam série megacariocítica hiper celular, ou foram considerados normais.
- Pacientes com idade até 16 anos completos no momento do diagnóstico;

- Pacientes com pesquisa de fator antinúcleo (FAN) positivo, mas cujos dados clínicos e os outros testes laboratoriais não foram conclusivos para o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

- Pacientes que não foram submetidos ao mielograma;
- Pacientes que receberam o diagnóstico de PTI antes ou após o período de inclusão no estudo;
- Pacientes maiores de 16 anos de idade, no momento do diagnóstico;
- Pacientes com trombocitopenia exclusivamente, mas cujos mielogramas foram conclusivos para outros diagnósticos;
- Pacientes atendidos no pronto atendimento do Hospital das Clínicas e que, apesar de terem feito mielograma e constatado o diagnóstico de PTI, por algum motivo não chegaram ao ambulatório do Serviço de Hematologia;
- Pacientes encaminhados de outros serviços com diagnóstico de PTI e já em tratamento, mas cujos mielogramas de diagnóstico não puderam ser revistos pelos hematologistas do Serviço de Hematologia do HC-UFMG;
- Pacientes com diagnóstico clínico/laboratorial conclusivo para Lúpus Eritematoso Sistêmico;
- Pacientes com sorologia anti-HIV positiva.

A título de uniformização das informações, foram adotados alguns conceitos, ainda que, na literatura, não se encontrem sempre as mesmas padronizações:

- Trombocitopenia ou PTI em atividade: plaquetas $< 100 \times 10^9/L$.
- PTI aguda: trombocitopenia com duração de até 6 meses, sobrevivendo remissão nesse intervalo de tempo.
- PTI crônica: trombocitopenia persistente por mais de 6 meses.

- Remissão: duas contagens plaquetárias consecutivas com número de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$.
- Data da remissão: a data correspondente à primeira de duas contagens consecutivas de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$.
- Remissão espontânea: remissão atingida estando o paciente sem uso de medicamentos há pelo menos 6 meses.
- Recaída: todo episódio de queda do número de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$.
- O início da PTI foi considerado súbito quando as manifestações clínicas surgiram até duas semanas antes do diagnóstico; e insidioso quando esse período foi superior a duas semanas.
- Quanto à forma de apresentação clínica, ignorando a contagem de plaquetas e tomando emprestados os conceitos sugeridos por BOLTON-MAGGS e MOON, 1997, a PTI foi classificada em:
 1. Assintomática: ausência de manifestações clínicas;
 2. Leve: hematomas e petéquias, epistaxe discreta e ocasional, pequena ou com nenhuma interferência na vida diária;
 3. Moderada: manifestações cutâneas mais graves com algumas lesões de mucosa, epistaxe ou menorragia de manejo mais difícil;
 4. Grave: episódios hemorrágicos, epistaxe, menorragia e/ou melena, requerendo internação hospitalar e/ou transfusão sangüínea; manifestações hemorrágicas que afetam seriamente a qualidade de vida do paciente.

O tempo de seguimento foi determinado levando-se em consideração a última informação sobre o paciente e sua contagem plaquetária anotada no prontuário médico, não sendo obrigatório tratar-se de consulta no Serviço de Hematologia.

Este estudo retrospectivo, descritivo e observacional utilizou, como instrumento de normatização da consulta nos prontuários, formulário com os seguintes dados (Anexo 1):

1. Nome, registro HC, sexo;
2. Data de nascimento e idade ao diagnóstico;
3. Data do diagnóstico;
4. Data e registro do mielograma;
5. História prévia de infecções virais, vacinação e uso de medicamentos;
6. Início da doença: súbito ou insidioso;
7. Manifestações hemorrágicas;
8. Descrição das manifestações hemorrágicas;
9. Classificação quanto à gravidade das manifestações hemorrágicas;
10. Exame físico;
11. Avaliação laboratorial ao diagnóstico, incluindo hemograma com contagem de plaquetas, pesquisa de anticorpos antinucleares e sorologia para HIV;
12. Modalidade terapêutica inicialmente instituída (data de início, duração, dose, indicação);
13. Resposta terapêutica ao tratamento instituído: se remissão, época de ocorrência em relação ao diagnóstico e duração;
14. Terapêuticas posteriores (medicamentosa e/ou cirúrgica) e respostas observadas;
15. Estado atual (desfecho clínico): em remissão, em atividade ou óbito;
16. Classificação quanto ao curso clínico: agudo ou crônico;
17. Causa de óbito;
18. Data da última informação;
19. Observações relevantes para cada caso.

A revisão da literatura nacional e internacional foi realizada na rede *MEDLINE*, no período de 1990 a 2004 e na rede *LILACS*, no período de 1980 a 2004, utilizando as palavras-chaves: (*immune* OR *idiopathic* OR *autoimmune*) AND (*thrombocytopenic* OR *thrombocytopenia* OR *platelet*) AND *purpura* AND *haemorrhage* AND *children*.

A revisão da literatura nacional utilizou também dados de publicação em revistas nacionais não indexadas da Escola Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e do Colégio Brasileiro de Hematologia, bem como anais de congressos dessas respectivas entidades.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – Parecer nº142/02 (ANEXO 8.2)

3.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Tabelas ou gráficos de distribuição de frequência foram feitos para todas as variáveis nominais ou ordinais. A possível associação entre variáveis nominais foi verificada pelo teste do qui-quadrado, com a correção de Yates. Quando o valor esperado numa das caselas de tabela de contingência foi menor que 5, utilizou-se o teste exato de Fisher. Quando uma das variáveis nominais – por exemplo, forma de apresentação clínica dos fenômenos hemorrágicos – foi estratificada em três ou mais categorias que refletiam um “crescendo” da variável (no caso, leve, moderado e grave), foi utilizado o teste do qui-quadrado de tendência para verificar a associação com outra variável nominal.

A distribuição não-normal de valores de uma variável contínua – por exemplo, número de plaquetas ao diagnóstico – conforme uma outra variável nominal – por exemplo, entre crianças com PTI de apresentação súbita ou insidiosa – foi comparada utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis. Sempre que

a variável contínua apresentou distribuição normal, as médias dessa variável entre duas categorias nominais foram comparadas com o teste t de Student.

As crianças que se encontravam com doença em atividade, na data da última contagem de plaquetas e, cujo tempo de seguimento foi inferior a 6 meses, foram excluídas da análise estatística de associação entre o desfecho clínico e outras variáveis clínicas e laboratoriais.

Em todos os testes estatísticos, utilizou-se a probabilidade de erro alfa $p \leq 0,05$ para considerar significativo o teste empregado.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DA PTI

4.1.1. CARACTERIZAÇÃO GERAL

A amostra foi composta por 187 pacientes, sendo 76 meninos e 111 meninas, 40,6% e 59,4%, respectivamente. As idades variaram de 2 meses a 15,7 anos (mediana de 6,2 anos). A distribuição quanto à faixa etária está representada na Figura 2.

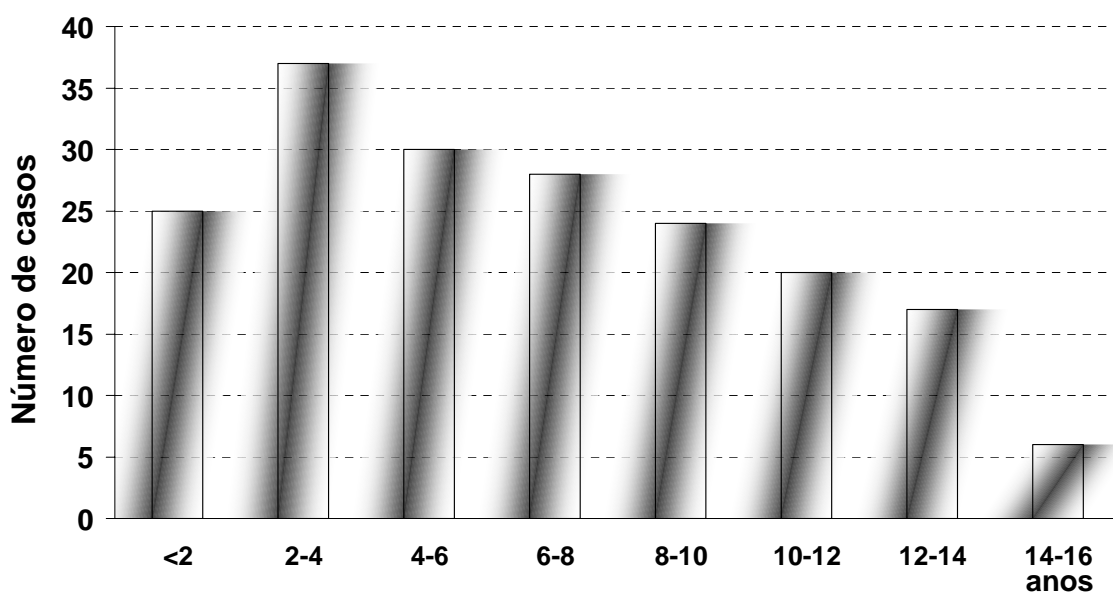


Figura 2: **Distribuição dos pacientes por faixa etária.**

História de infecção prévia ao diagnóstico da PTI foi relatada em 63 casos (33,7%) e negada em 109 (58,3%) casos. Essa informação não foi relatada ou pesquisada em 15 casos (8,0%). Dos 63 pacientes que relataram ter tido um

quadro infeccioso antes da PTI, 52 (82,5%) apresentaram infecção de vias aéreas superiores; 1 (1,6%) apresentou infecção no trato gastrointestinal; 3 (4,8%) não especificaram o local da infecção e 7 (11,1%) apresentaram quadros diversos, que incluíram 3 casos de rubéola, 3 casos de varicela e 1 caso de parotidite epidêmica.

A informação sobre vacinação prévia ao diagnóstico da PTI deixou de ser pesquisada ou relatada em 157 prontuários (84%). Dois pacientes (1%) receberam vacinas antes do episódio de púrpura, mas em apenas um desses casos as vacinas foram relatadas (tríplice-DPT, Sabin e BCG), administradas um mês antes do diagnóstico. Não receberam qualquer tipo de vacina, no período próximo à PTI, 28 pacientes (15%).

O uso de medicamentos antes do diagnóstico de PTI foi relatado por 35 pacientes (18,7%) e negado por 143 (76,5%). Nove prontuários (4,8%) não continham essa informação. Os medicamentos utilizados pelos 35 pacientes estão relacionados na Tabela 1.

Tabela 1: Medicamentos usados previamente ao diagnóstico de PTI

Classe de Medicamentos	Nº de pacientes
Analgésicos comuns	9
Antibióticos	6
Anticonvulsivantes	4
Antiinflamatórios não hormonais	3
Anti-histamínicos	1
Broncodilatadores	1
Combinações de drogas	11
TOTAL	35

Entre os 11 pacientes que fizeram uso de mais de uma droga, uma paciente usou corticóide (dexametasona) 10 dias antes do diagnóstico de púrpura, devido à suspeita de quadro alérgico.

Da classe dos analgésicos comuns, o ácido acetilsalicílico (AAS) foi o mais utilizado (53%), seguido da dipirona (35%) e do paracetamol (12%). O diclofenaco foi a droga usada em todos os casos de uso de antiinflamatórios não hormonais. O antibiótico mais usado foi a amoxicilina (72,7%), seguida da penicilina G benzatina (27,3%). O fenobarbital foi a droga anticonvulsivante mais usada (60%), seguida do ácido valpróico e dos benzodiazepínicos (20% cada um deles).

Manifestações hemorrágicas foram descritas em 177 casos (94,7%). Oito pacientes (4,3%) encontravam-se sem sinais ou sintomas, sendo o diagnóstico baseado no achado casual de plaquetopenia em hemograma. Essa informação não pôde ser resgatada em 2 prontuários (1%).

Dos 177 pacientes com sinais e sintomas descritos, 103 (58,2%) apresentaram apenas um tipo de manifestação hemorrágica: 99 (96,1%) somente manifestações cutâneas (petéquias e equimoses) e 4 (3,9%) apenas hemorragias mucosas (epistaxe e gengivorragia). Os demais 74 casos (41,8% dos pacientes sintomáticos) apresentaram a associação de duas ou mais manifestações hemorrágicas. A associação mais freqüente foi a de manifestações hemorrágicas cutâneas e epistaxe, em 25 casos (33,8%), seguida de manifestações cutâneas e gengivorragia, em 12 casos (16,2%).

Epistaxe, isoladamente ou associada a outras manifestações hemorrágicas, foi descrita em 54 casos, entre os 177 pacientes com sinais e sintomas descritos (30,5%). Gengivorragia esteve presente em 30 casos (16,9%), de forma isolada ou associada a outros achados hemorrágicos.

A hemorragia do trato gastrointestinal, descrita como hematêmese, melena, ou presença de sangue vivo nas fezes, ocorreu em 16 pacientes (9%

do grupo de 177 pacientes com quadros hemorrágicos descritos) e a do trato genitourinário em 15 (8,5%); ambas sempre associadas a outras manifestações hemorrágicas. Dois pacientes apresentaram sangramento subconjuntival, um paciente teve sangramento amigdaliano e outro apresentou dor articular ao diagnóstico. Apenas um paciente apresentou hemorragia intracraniana (0,57% dos pacientes sintomáticos e 0,54% do total de pacientes do estudo).

O exame físico não detectou alterações além das manifestações hemorrágicas em 151 pacientes (80,8% do total de 187 casos). As alterações detectadas nos 36 pacientes restantes foram: linfadenomegalia em 14 pacientes (7,5% do total de pacientes do estudo); hepatomegalia isolada em 13 pacientes (6,9%); hepatoesplenomegalia em 3 pacientes (1,6%); hepatomegalia e linfadenomegalia em 3 casos (1,6%) e outros 3 pacientes (1,6%) com alterações diversas, tais como, sinais de choque hipovolêmico em um caso, dispnéia, prostração e tiragem intercostal em outro e características dismórficas no terceiro.

Quanto à gravidade das manifestações hemorrágicas, 185 pacientes foram avaliados, sendo que 9,2% (17 casos) foram classificados como graves, 15,1% (28 casos) como moderados, 71,4% (132 casos) como leves e 4,3% (8 casos) eram assintomáticos.

O número de plaquetas ao diagnóstico está ilustrado na Figura 3.

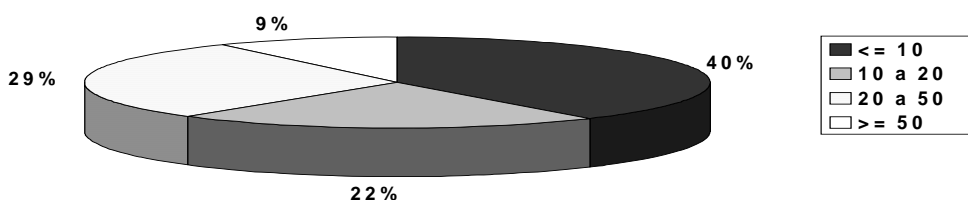


Figura 3: Número de plaquetas ao diagnóstico (x10⁹/L)

O número de plaquetas ao diagnóstico estava registrado em 182 prontuários e variou de zero a $96 \times 10^9/L$, com mediana de $13 \times 10^9/L$.

A relação entre gravidade dos sintomas hemorrágicos e a contagem de plaquetas à apresentação inicial da PTI é ilustrada na Figura 4.

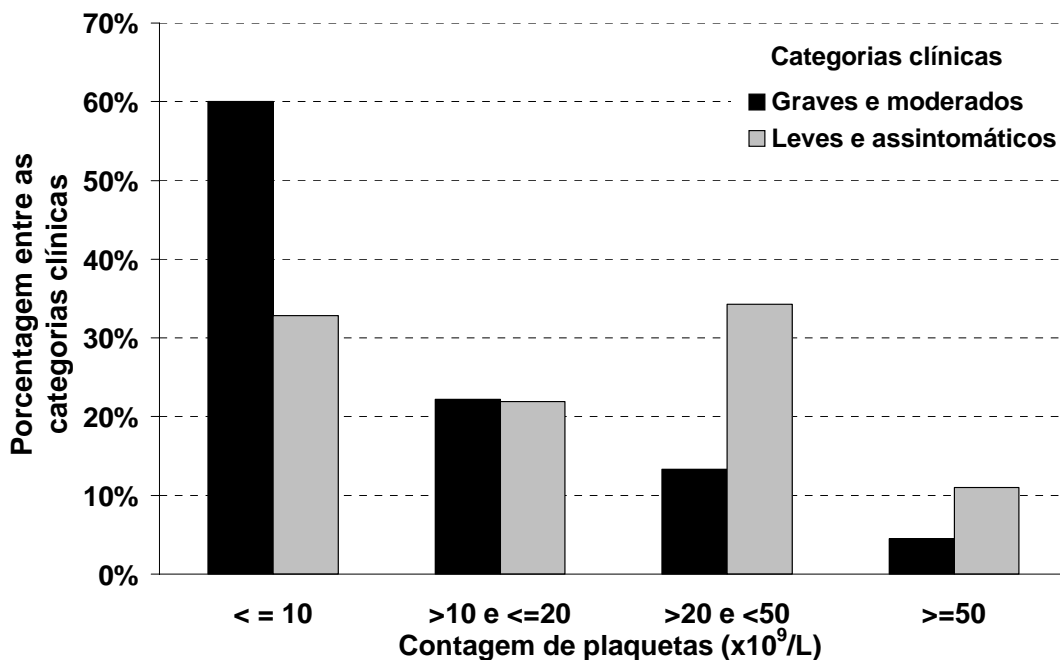


Figura 4: **Gravidade do sangramento e contagem de plaquetas ao diagnóstico.**

A pesquisa do fator antinúcleo (FAN) foi realizada em 58 pacientes (31% do total de casos do estudo) e foi positiva em 3 meninas (5,2% dos casos em que o teste foi realizado). Os outros exames realizados não confirmaram o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico, pois, caso contrário, esses casos teriam sido excluídos desse estudo. A sorologia para HIV foi negativa em todos os 28 pacientes para os quais foi solicitada (15% do total de casos).

4.1.2. QUANTO À FORMA DE APRESENTAÇÃO DA DOENÇA

A PTI se iniciou de forma súbita em 134 pacientes (71,7%) e de forma insidiosa em 49 (26,2%). O início da doença não foi caracterizado em 4 prontuários (2,1%). A Tabela 2 compara os dois grupos de apresentação.

Tabela 2: Características da PTI quanto à forma de apresentação.

	Apresentação súbita	Apresentação insidiosa	Valores de p
Número de pacientes	134	49	
Tempo de seguimento (meses)	0,2 a 135,2 (mediana 11,8)	0,9 a 145,3 (mediana 43,1)	
Sexo (masc/fem)	61 (45,5%) / 73 (54,5%)	13 (26,5%) / 36 (73,5%)	0,03
Idade (anos)			
0 a 4	54/60 (90%)	6/60 (10%)	0,003
4 a 8	39/57 (68,4%)	18/57 (31,6%)	
8 a 10	13/23 (56,5%)	10/23 (43,5%)	
> 10	28/43 (65,1%)	15/43 (34,9%)	
Manifestações clínicas:			
Assintomáticos	4 (3%)	3 (6%)	n.s.
Leves	95 (71%)	36 (74%)	
Moderados	20 (15%)	7 (14%)	
Graves	14 (11%)	3 (6%)	
Esplenectomia	20 (15%)	26 (53%)	4x10 ⁻⁷
Resposta à esplenectomia	11 (55%)	11 (42,3%)	n.s.
Corticoterapia	109 (81,3%)	40 (81,6%)	n.s.
Resposta à corticoterapia	77 (70,6%)	17 (42,5%)	0,003
Recaídas	28 (21%)	18 (37%)	0,05
Curso clínico*:			
Agudo	102 (76,1%)	19 (38,8%)	1 x 10 ⁻⁷
Crônico	21 (15,7%)	29 (59%)	
Status final:			
Remissão	111 (82,8%)	36 (73,5%)	0,006
Atividade**	6 (4,5%)	9 (18,4%)	
Plaq >100x10 ⁹ /L sem critério de remissão	10 (7,5%)	4 (8,1%)	
Óbito	1 (0,8%)	0	

n.s. : não significativo

* 13 pacientes excluídos devido ao tempo de seguimento inferior a 6 meses

** 6 pacientes excluídos devido ao tempo de seguimento inferior a 6 meses

4.1.3. QUANTO AO CURSO CLÍNICO

O curso clínico foi estudado em 174 pacientes. Os dados de 13 pacientes foram excluídos dessa análise devido a abandono do seguimento, em vigência de plaquetopenia, antes de 6 meses de evolução. Evoluíram como PTI aguda 123 pacientes (70,7% dos casos analisados) e como PTI crônica 51 (29,3%). Esses últimos podem ser alocados nos seguintes grupos: remissão após 6 meses e até 12 meses do diagnóstico, 15 pacientes (8,6% dos 174 casos analisados); remissão após 12 meses do diagnóstico, 21 pacientes (12,1%); ausência de remissão, 15 pacientes (8,6% do total de pacientes do estudo). A Tabela 3 compara os dois grupos de pacientes agudos e crônicos.

Tabela 3: Características clínicas e terapêuticas da PTI aguda e crônica

	PTI aguda	PTI crônica	Valores de p
Número de pacientes	123 (70,7%)	51 (29,3%)	
Tempo de seguimento (em meses):	0,2 a 145,3 (mediana: 12,5 meses)	6,2 a 111 (mediana: 34,8 meses)	
Sexo (masc/fem)	53 (43%) / 70 (57%)	15 (29%) / 36 (71%)	n.s.
Idade (anos)			
0 a 4	44/56 (78,6%)	12/56 (21,4%)	0,057
4 a 8	41/53 (77,4%)	12/53 (22,6%)	
8 a 10	13/22 (59%)	9/22 (41%)	
> 10	25/43 (58,1%)	18/43 (41,9%)	
Infecção prévia relatada:	115 (93,5%)	45 (88,2%)	
Afirmada	45 (39,1%)	11 (24,4%)	n.s.
Negada	70 (60,9%)	34 (75,6%)	
Não relatada	8	6	
Uso prévio de drogas relatado:	118 (96%)	48 (94%)	
Afirmado	25 (21,2%)	6 (12,5%)	n.s.
Negado	93 (78,8%)	42 (87,5%)	
Não relatado	5	3	
Forma de apresentação relatada:	121 (98,4%)	50 (98%)	
Súbita	102 (84,3%)	21 (42%)	1 x 10 ⁻⁷
Insidiosa	19 (15,7%)	29 (58%)	
Não relatada	2	1	

Tabela 3: Características clínicas e terapêuticas da PTI aguda e crônica (cont.)

	PTI aguda	PTI crônica	Valores de p
Plaquetas ao diagnóstico:			
Mediana	(n=120): 12 x 10 ⁹ /L	(n=50): 13 x 10 ⁹ /L	n.s.
≤10 x10 ⁹ /L	53 (44,2%)	17 (34%)	
>10 e ≤20 x10 ⁹ /L	24 (20%)	14 (28%)	
>20 e ≤50 x10 ⁹ /L	33 (27,5%)	16 (32%)	
>50 x10 ⁹ /L	10 (8,3%)	3 (6%)	
Não informado	3	1	
Esplenectomia	18 (14,6%)	29 (56,9%)	<1 x 10 ⁻⁷
Resposta à esplenectomia	5 (27,8%)	18 (62,1%)	0,047
Tratamento inicial:			
Corticoterapia	104 (84,5%)	47 (74,6%)	n.s.
Resposta à corticoterapia	89 (85,5%)	5 (10,6%)	<1 x 10 ⁻⁷
Status final:			
Remissão	117 (95,1%)	33 (64,7%)	1 x 10 ⁻⁵
Atividade*	3 (2,4%)	12 (23,5%)	
Plaq >100x10 ⁹ /L sem critério de remissão	2	6	
Óbito	1	0	

n. s. : não significativo

* 6 pacientes excluídos devido ao tempo de seguimento inferior a 6 meses

4.2. TRATAMENTO INICIAL

4.2.1. TRATAMENTO CONSERVADOR

Não receberam qualquer tratamento medicamentoso ao diagnóstico 34 pacientes do total de casos do estudo (18,2%). Esse grupo foi composto por:

- 21 pacientes que alcançaram a remissão de forma espontânea (61,8%). Ao término do seguimento, todos estavam em remissão;
- 11 pacientes que não atingiram a remissão (32,4%). Ao término do seguimento, 7 tinham apenas uma contagem plaquetária >100 x 10⁹/L, não caracterizando remissão; 2 estavam com doença em atividade e 2, com doença em atividade, foram excluídos da análise do desfecho

clínico, devido ao tempo de seguimento inferior a 6 meses, segundo a metodologia;

- 2 pacientes, cuja conduta inicial foi conservadora, atingiram a primeira remissão após a esplenectomia e após o uso de vitamina C, 1 ano e 2 anos após o diagnóstico, respectivamente.

4.2.2. CORTICÓIDE

Corticóide foi o tratamento inicial para 152 pacientes (81,3%). Prednisona foi iniciada para 147 pacientes (78,6% do total de casos do estudo) e o medicamento usado imediatamente antes da primeira remissão em 92 deles (49% do total de pacientes do estudo). Quatro pacientes receberam metilprednisolona e um paciente recebeu metilprednisolona seguida de prednisona como primeira conduta terapêutica.

A duração do tempo total de uso de corticóide, considerando a data do seu início até a data da sua suspensão, variou de 2 a 216 dias. Dezesesseis pacientes (10,5% dos 152 pacientes que usaram corticóide como primeira linha de tratamento) usaram o medicamento por até 14 dias e 19 pacientes (12,5%) durante 15 a 21 dias. Cento e dezessete pacientes (77%) ultrapassaram 3 semanas de tratamento e, desses, 23 (15,1% do total de 152 pacientes) fizeram uso de corticóide por mais de 2 meses.

O tempo de uso de dose plena de corticóide foi informado em 146 prontuários do total de 152 casos que utilizaram o medicamento como primeira linha terapêutica e variou de 2 a 150 dias (mediana de 15 dias). Setenta pacientes (48% dos 146 analisáveis) usaram dose plena de corticóide por até 14 dias; 31 (21,2%), entre 15 e 21 dias e 45 (30,8%), por mais de 15 dias.

A prednisona foi utilizada em doses de 1 a 2mg/kg/dia em 141 pacientes (95,9% do total de 147 pacientes que usaram a droga como tratamento inicial). Quatro pacientes (2,7%) usaram doses maiores que 2mg/kg/dia (dose máxima de 3 mg/kg/dia). Um único paciente (0,7%) usou dose inicial menor que 1 mg/kg/dia e, em um caso (0,7%), a dose de prednisona não foi informada.

Entraram em remissão logo após o seu uso, 93 pacientes do total de 152 que usaram corticóide como tratamento inicial (61,2%). Ao término do seguimento, o desfecho clínico pôde ser analisado em 149 dos 152 pacientes para os quais corticóide foi a primeira terapêutica. Três pacientes foram excluídos dessa análise, devido ao tempo de seguimento inferior a 6 meses, de acordo com a metodologia. O desfecho clínico foi o seguinte:

- 1 óbito (0,6%). Causa: choque séptico pós esplenectomia;
- 128 pacientes em remissão (86%);
- 8 pacientes (5,4%) com uma única contagem de plaquetas $>100 \times 10^9/L$ e, portanto, sem critério de remissão;
- 12 pacientes (8%) com doença em atividade.

4.2.3. OUTROS TRATAMENTOS

Um paciente recebeu vitamina C como terapêutica inicial, não atingindo a remissão após o seu uso. O *status* final deste caso não foi incluído na análise estatística, devido ao tempo de seguimento inferior a 6 meses.

4.3. IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

Nenhum paciente recebeu IgIV como tratamento inicial. Do total de 38 pacientes que usaram o medicamento, 7 (18,4%) o receberam como preparo para a esplenectomia, dentro das 4 semanas que a antecederam. Trinta pacientes (79%) usaram a dose de 400mg/kg/dia por 5 dias e 5 pacientes (13%) por 3 a 4 dias. Os demais usaram esquemas de 1 a 2 dias de duração, com dose máxima de 2g/kg. Resposta traduzida como primeira remissão após o uso do medicamento e não associada à esplenectomia foi observada em 6 pacientes (15,8%). O *status* ao término do seguimento resumiu-se em: 26 remissões (68,4%), 8 pacientes com doença em atividade (21%), 3 pacientes com contagens de plaquetas $>100 \times 10^9/L$, mas sem critério de remissão (8%), e um óbito (2,6%).

4.4. ESPLENECTOMIA

Dos 187 pacientes do estudo, 47 foram esplenectomizados (25,1%), 19 meninos e 28 meninas. Nenhum paciente foi submetido à esplenectomia como tratamento inicial. Apresentaram manifestações clínicas leves ao diagnóstico 34 pacientes (72% do total de pacientes esplenectomizados), manifestações moderadas, 7 pacientes (15%) e graves, 6 pacientes (13%). A plaquetometria ao diagnóstico foi informada em 46 casos e assim distribuída: 18 pacientes com contagens menores ou iguais a $10 \times 10^9/L$ (39%), 11 pacientes com contagens de 10 a $20 \times 10^9/L$ (24%), 13 pacientes com plaquetas entre $20-50 \times 10^9/L$ (28%) e 4 pacientes com mais de 50×10^9 plaquetas/L (9%). A idade à esplenectomia variou de 1,2 a 18,7 anos (mediana de 9,7 anos). Oito pacientes (17%) foram esplenectomizados antes de completarem 5 anos de idade. Ao diagnóstico, a contagem plaquetária desses pacientes variou de 2 a

23 x 10⁹/L (mediana de 8 x 10⁹/L), sendo que 5 deles apresentaram manifestações hemorrágicas leves, 1 manifestações moderadas e 2 graves.

Para 23 pacientes (49% dos esplenectomizados) a primeira remissão foi atingida após a esplenectomia. Ao término do seguimento, 35 pacientes (74,5% dos esplenectomizados) estavam em remissão, 6 (12,8%) com doença em atividade, 5 possuíam apenas uma plaquetometria >100 x 10⁹/L e, portanto, sem critério para remissão (10,6%) e ocorreu 1 óbito (2,1%). Dos 35 pacientes esplenectomizados que atingiram a remissão, 33 (94,3%) não necessitaram de terapêutica adicional posterior. De acordo com a metodologia, o desfecho clínico foi analisado em 134 dos 140 pacientes não esplenectomizados e foi o seguinte: 115 pacientes (85,8%) estavam em remissão, 9 (6,7%) em atividade e 10 (7,5%) com plaquetas >100 x 10⁹/L, sem critério para remissão.

O tempo de seguimento após a esplenectomia variou de 2 dias a 3 anos, com mediana de 1 ano e 9 meses.

A contagem de plaquetas ≥ 300 x 10⁹/L, no intervalo de 7 a 99 dias pós-esplenectomia, constituiu-se em fator preditivo para a remissão de 18 pacientes, quando comparados aos 6 pacientes nos quais a doença encontrava-se em atividade (p=0,006).

4.5. DESFECHO CLÍNICO

O tempo de seguimento para as crianças que foram consideradas em remissão, isto é, aquelas que apresentaram duas contagens consecutivas de plaquetas ≥ 100 x 10⁹/L, ao término do seguimento, variou de 6 dias a 12 anos (mediana de 1 ano e 5 meses). Para as crianças com doença em atividade, esse tempo variou de 6 dias a 9 anos e 3 meses (mediana de 2 anos).

4.5.1. REMISSÃO

Remissão foi a situação final para 150 dos 187 pacientes estudados (80,2%). Outros 15 pacientes (8%) apresentavam número de plaquetas maior ou igual a $100 \times 10^9/L$, ao término do seguimento, sem contudo preencherem o critério de remissão.

4.5.2. DOENÇA EM ATIVIDADE

Vinte e um pacientes (11,2% do total de pacientes do estudo) estavam com a doença em atividade, ao término do seguimento, mas 6 foram seguidos por tempo inferior a 6 meses e foram, conforme referido no item 3.1, excluídos da análise estatística. A correlação entre o *status* final, em remissão ou em atividade, e as características clínicas e laboratoriais da PTI está demonstrada na Tabela 4.

Tabela 4: Características da PTI quanto ao desfecho clínico

	Atividade	Remissão	Valores de p
Número de pacientes	15 (8%)	150 (80,2%)	
Sexo (masc/fem)	1 / 14	62 / 88	0,02
Idade (anos)			
0 a 4	4/54 (7,4%)	50/54 (92,6%)	n.s.
4 a 8	5/49 (10,2%)	44/49 (89,8%)	
8 a 10	3/22 (13,6%)	19/22 (86,4%)	
> 10	3/40 (7,5%)	37/40 (92,5%)	
Infecção prévia relatada:			n.s.
Afirmada	2 (13,3%)	52 (34,7%)	
Negada	13 (86,6%)	84 (56%)	
Não relatada	0	14	

Tabela 4: Características da PTI quanto ao desfecho clínico (cont.)

	Atividade	Remissão	Valores de p
Uso prévio de drogas relatado:			n.s.
Afirmado	3 (20%)	28 (18,7%)	
Negado	12 (80%)	114 (76%)	
Não relatado	0	8	
Forma de apresentação relatada:			0,006
Súbita	6 (40%)	111 (74%)	
Insidiosa	9 (60%)	36 (24%)	
Não relatada	0	3	
Quadro clínico descrito:			n.s.
Leve	15 (100%)	146 (97,3%)	
Moderado	10 (66,7%)	108 (74,0%)	
Grave	2 (13,3%)	24 (16,4%)	
Assintomático	2 (13,3%)	14 (9,6%)	
Não informado	1 (6,7%)	3	
	0	1	
Plaquetas ao diagnóstico:			0,004
mediana	(n=15): 27 x 10 ⁹ /L	(n=146): 12 x 10 ⁹ /L	
≤10 x10 ⁹ /L	1 (6,7%)	66 (45,2%)	
>10 e ≤20 x10 ⁹ /L	4 (26,7%)	34 (23,3%)	
>20 e ≤50 x10 ⁹ /L	8 (53,3%)	36 (24,7%)	
>50 x10 ⁹ /L	2 (13,3%)	10 (6,8%)	
Não informado	0	04	
Esplenectomia	6 (40%)	35(23,3%)	n.s.
Resposta à esplenectomia	0	21 (60%)	0,009
Tratamento inicial:			n.s.
Corticoterapia	12 (80%)	128 (85,3%)	
Resposta corticoterapia	3 (25%)	89 (69,5%)	0,003
Primeira remissão	4 (26,7%)	150 (100%)	< 1 x 10 ⁻⁷

n.s.: não significativo

O número de plaquetas ao diagnóstico variou de 8 x 10⁹/L a 75 x 10⁹/L, com mediana de 27 x 10⁹/L. A relação entre a plaquetometria ao diagnóstico e a situação dos pacientes ao final do estudo pode ser visualizada na Figura 5.

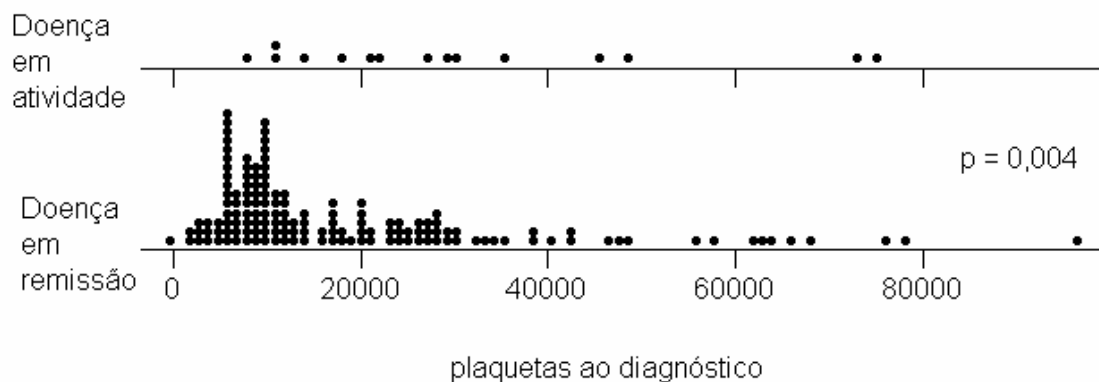


Figura 5: Número de plaquetas ao diagnóstico e *status final*

4.5.3. MORTALIDADE

O óbito ocorrido tratou-se de um menino cujo quadro de PTI teve início com a idade de 4 anos e 8 meses, numa forma de apresentação aguda e com manifestações clínicas leves. A sua contagem de plaquetas ao diagnóstico foi de $36 \times 10^9/L$ e o tratamento inicial consistiu no uso de corticóide por 36 dias. A primeira remissão ocorreu após o uso de metilprednisolona e 45 dias após o diagnóstico. Após a segunda recidiva, imunoglobulina intravenosa foi dada ao paciente como preparo para a esplenectomia que foi realizada estando o ele com 5 anos e 6 meses de idade. A criança recebeu as vacinas antipneumocócica e anti-hemófilo 8 dias antes da retirada do baço.

À internação para a cirurgia, a contagem plaquetária era de $16 \times 10^9/L$. Independentemente do número de plaquetas, o paciente permaneceu assintomático ou com sintomas hemorrágicos leves e apenas cutâneos, desde o diagnóstico até a data do óbito. A morte, causada por choque devido a sepse pneumocócica, aconteceu 127 dias após a esplenectomia e 13 meses após o diagnóstico.

4.6. HEMORRAGIA INTRACRANIANA

Apenas um caso de hemorragia intracraniana ocorreu entre os pacientes estudados. Um menino de 11 meses de idade apresentou essa complicação ao diagnóstico e a sua doença se caracterizou pela apresentação súbita e grave, com melena e plaquetopenia intensa ($2 \times 10^9/L$). O fator precipitante relatado foi um provável trauma craniano. O paciente foi internado e recebeu pulsoterapia com metilprednisolona como tratamento de emergência, com boa resposta. Essa mesma conduta foi repetida em duas outras ocasiões: dias após o episódio de hemorragia intracraniana, motivada pelo número de plaquetas novamente muito baixo e, no episódio seguinte, como preparo para a realização de esplenectomia. O paciente respondeu à corticoterapia com elevação do número de plaquetas até $108 \times 10^9/L$, dois dias antes da cirurgia, não sendo necessária a transfusão de plaquetas. Houve excelente resposta clínica e laboratorial à esplenectomia e, após 8,7 meses de seguimento, o paciente permanecia em remissão e sem seqüelas. Infelizmente, não foi possível resgatar todos os dados referentes ao episódio da hemorragia intracraniana, pois as anotações do setor de pronto atendimento não estavam disponíveis para consulta e não foi encontrada tomografia computadorizada craniana do paciente realizada nesse período.

4.7. TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS

Do total de 187 pacientes estudados, 21 receberam transfusões de plaquetas em algum momento do curso da PTI. Esse grupo de pacientes transfundidos foi composto por 11 casos graves, 4 moderados e 6 leves. A contagem de plaquetas ao diagnóstico variou de 0 a $46 \times 10^9/L$, com mediana

de $11 \times 10^9/L$. Vinte pacientes foram internados ao diagnóstico. A PTI teve início súbito em 15 pacientes e insidioso em 6.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Atendendo a um de seus objetivos de caracterizar, de acordo com a experiência do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG, a apresentação clínica da PTI na infância, este estudo confirma os dados da literatura referentes aos conceitos clássicos da doença e às características dos pacientes. A proporção encontrada entre meninas e meninos acometidos de 1,4 : 1 repete as observações de BLANCHETTE e CARCAO, 2000 de que a PTI infantil é vista de forma igualitária entre os sexos. A idade pico para o diagnóstico entre 2 e 6 anos de idade corrobora os dados de vários autores, entre eles BOLTON-MAGGS e MOON, 1997. História de infecção prévia ao diagnóstico fornecida em 33,7% dos casos atendidos também é descrita na literatura (BOLTON-MAGGS e MOON,2000). EDEN e LILLEYMAN em 1992 estimavam que cerca de 80% dos pacientes apresentam uma história progressiva de alguma infecção viral, nas três semanas que precedem o diagnóstico da PTI. Discrepância entre o valor encontrado e o descrito deve-se a falhas na anotação dos prontuários, ausência de indagação direta durante a anamnese e, possivelmente, a erro na informação, já que essa implica em um método recordatório. Vacinação prévia ao diagnóstico deixou de ser relatada ou pesquisada em 84% dos casos, impedindo o confronto com os dados da literatura e denotando uma ausência de padronização da anamnese diante da suspeita de PTI.

A taxa de remissão final de 95,1% encontrada na PTI aguda reforça o conceito clássico de que ela é, no universo pediátrico, autolimitada e essencialmente benigna. PTI crônica desenvolvida por 51 pacientes (27,3% do total de pacientes do estudo e 29,3% do total de casos analisáveis) é um número ligeiramente maior do que os classicamente descritos (10% a 20%) e pode refletir uma tendência dos quadros agudos e de rápida evolução não

chegarem a ser atendidos no ambulatório da Hematologia, restringindo-se ao Pronto Atendimento. Cumpre-se salientar, também, que a maioria dos casos típicos de PTI aguda não são submetidos à realização do mielograma, o que os colocou fora do contexto desse estudo. Dos 187 pacientes estudados, 74,9% apresentaram a primeira remissão dentro de 12 meses do diagnóstico, próximo aos 80% relatados por MEDEIROS e BUCHANAN, 1996 e 1998.

A classificação clínica sugerida por BOLTON-MAGGS e MOON, em 1997, foi adotada com o objetivo semelhante de fornecer dados adicionais além da contagem plaquetária, para caracterização da gravidade dos quadros hemorrágicos. Assim como visto por esses autores, a maioria dos pacientes (96,1%) apresentou apenas sintomas cutâneos e os quadros leves foram os mais comumente observados – 74% nos dados dos autores citados e 71,4% na casuística estudada.

A correlação entre número de plaquetas à apresentação e gravidade dos sintomas não repetiu a tendência observada pelos mesmos autores de uma maior concentração dos quadros leves entre os pacientes com plaquetas entre $10-20 \times 10^9/L$. Cerca de 60% dos casos graves e moderados tinham plaquetas $\leq 10 \times 10^9/L$. Utilizando um sistema diferente de classificação, mais detalhista e complexo, BUCHANAN e ADIX (2002) encontraram resultados semelhantes ao do presente estudo e demonstraram uma tendência do grau de sangramento aumentar à medida que o número de plaquetas diminui: 97% dos episódios hemorrágicos graves e moderados ocorreram quando o número de plaquetas era $< 20 \times 10^9/L$. No atual estudo, cerca de 80% dos casos graves e moderados apresentaram essas mesmas contagens plaquetárias. Todos os estudos, inclusive o aqui apresentado, trazem as limitações advindas da dificuldade em se definir a medida da hemorragia, seja cutânea ou mucosa, e da superposição que muitas vezes ocorre entre um grau e outro na classificação. Ainda não foi definido e padronizado, se é que isso é possível,

um sistema de classificação fácil e eficiente para a gradação da hemorragia na PTI.

A PTI se apresentou de forma súbita em 134 pacientes e de forma insidiosa em 49, números semelhantes aos descritos no clássico estudo de WALKER e WALKER em 1984, quando 181 crianças com PTI foram avaliadas (132 formas agudas e 45 formas insidiosas). A PTI nas meninas com mais idade apresenta uma tendência significativa para a apresentação insidiosa ($p=0,03$ e $0,003$ respectivamente para sexo e idade). Também é no grupo de apresentação insidiosa que esplenectomias são mais realizadas, mas não há diferenças estatisticamente significativas quanto à eficácia da cirurgia, entre as duas formas de apresentação. Esses dados se relacionam com a observação de que há uma associação estatisticamente significativa entre forma insidiosa e PTI crônica e forma de apresentação súbita e PTI de evolução aguda ($p=1 \times 10^{-7}$). No estudo de ROBB e TIEDEMAN em 1990, a apresentação insidiosa foi a única variável apontada como fator preditivo da cronicidade ($p=0,001$). Também o número de recidivas foi proporcionalmente maior e também significativo ($p=0,05$) na PTI de início insidioso, ilustrando o curso crônico, com períodos de remissões não muito duradouras. Segundo WILSON (2003), estima-se que 5% dos pacientes têm PTI recorrente caracterizada por episódios intermitentes de plaquetopenia seguidos por longos períodos de remissão. Presume-se que isso seja um estado compensado da PTI crônica: durante os períodos de remissão, a produção aumentada de plaquetas compensa a destruição. Durante as exacerbações, a produção de plaquetas é suprimida por infecções virais ou outros fatores e é incapaz de compensar a taxa de destruição.

Outra associação relevante foi a menor resposta à corticoterapia no grupo de início insidioso ($p= 0,003$), dado equivalente ao observado quando da comparação da mesma resposta entre os pacientes com PTI aguda e os com

PTI crônica ($p < 1 \times 10^{-7}$). Contudo a maioria dos autores concorda que nenhuma terapia parece mudar a história natural da doença. Novamente concordando com as conclusões de ROBB e TIEDEMAN (1990) sobre os fatores preditivos da evolução, infecção viral prévia ao diagnóstico não foi determinante do curso da doença, como pôde ser constatado na comparação entre PTI aguda e crônica.

No que diz respeito ao tratamento da PTI, chamou a atenção o pequeno número de pacientes que não receberam qualquer tipo de tratamento: 34 (18,2%), em contraste com o alto número de pacientes assintomáticos e com manifestações clínicas leves (140 casos do total de 185 pacientes nos quais essa informação era disponível, ou seja, 75,7% deles). Considerando que 153 pacientes (81,8%) receberam algum tipo de tratamento e que 62% tinham plaquetas abaixo de $20 \times 10^9/L$ ao diagnóstico, pode-se inferir que a contagem plaquetária, mais do que os sintomas, foi provavelmente o principal parâmetro na decisão da conduta terapêutica. BOLTON-MAGGS e MOON (1997), avaliando a adesão de médicos pediatras e hematologistas pediátricos ao protocolo britânico de tratamento da PTI de 1992, observaram que 60% dos pacientes com PTI foram tratados com o objetivo de elevar o número de plaquetas, apesar da maioria (74%) ter sido classificada como clinicamente leve. Na série de casos revista por esses autores, 150 (57,3%) das 262 crianças com plaquetas abaixo de $20 \times 10^9/L$ e que se apresentaram assintomáticas ou com sintomas leves foram tratadas. Uma avaliação semelhante realizada entre os médicos da *American Society of Pediatric Hematology/Oncology* constatou que somente 16% deles admitiram a conduta expectante para os pacientes de 5 anos de idade e com púrpura “seca”. A maioria admitiu tratar os pacientes com PTI recém-diagnosticada, independente da idade ou do tipo de sangramento (VESELY et al, 2000).

Apenas 35 pacientes, do total de 152 que receberam corticóide como terapia inicial, usaram o medicamento no limite de duração preconizado pelos *guidelines* mais divulgados (EDEN e LILLEYMAN, 1992; GEORGE et al, 1996). Cento e dezessete pacientes (77%) ultrapassaram os 21 dias de uso e as taxas de resposta foram semelhantes para ambos os grupos, indicando não haver benefício na manutenção do medicamento por longo prazo.

A despeito do recomendado pela *American Society of Hematology* (GEORGE et al, 1996), nenhum paciente recebeu IgIV como primeira terapia, independente da gravidade dos sintomas e da plaquetopenia ao diagnóstico. Atendendo-se ao recomendado por esse *guideline*, tem-se que ela poderia ter sido usada em 72 pacientes com plaquetas $\leq 10 \times 10^9/L$ ao diagnóstico e em outros 10 pacientes com plaquetas $\leq 20 \times 10^9/L$ e PTI moderada ou grave. É muito verossímil presumir que o alto custo desse tipo de tratamento foi o principal fator limitante do seu uso no nosso meio. Contudo a remissão final foi alcançada por 86% dos pacientes que receberam corticóide como terapia inicial. SANDLER e colaboradores (2000) verificaram, numa pesquisa em 50 hospitais de 31 estados americanos, que o custo médio de uma dose de IgIV foi 71,7% maior do que uma dose de anti-D. Fazendo observações semelhantes a essas, ADAMS e colaboradores (2002) defendem a terapia com anti-D para pacientes Rh positivos com PTI, tendo em vista o maior conforto para o paciente com um menor tempo de infusão, e porque a anti-D é tão ou mais eficaz que a IgIV e pode reduzir os gastos anuais com o tratamento da PTI. No presente estudo, a hemorragia intracraniana, cujo risco inspira a recomendação do uso da IgIV, ocorreu em apenas um paciente e, certamente, as considerações a respeito do custo desse tratamento são diferentes no nosso meio.

A taxa de resposta à esplenectomia de 74,5%, num tempo mediano de seguimento de 1 ano e 9 meses, aproximou-se dos resultados da maioria dos

autores: DAVIS et al (1991) encontraram 80%, num período mediano de seguimento de 1,3 anos; MANTADAKIS e BUCHANAN (2000) encontraram uma taxa de resposta excelente à esplenectomia (plaquetas $> 150 \times 10^9/L$) em 76,3% dos casos, num tempo médio de seguimento de 2,1 anos.

A esplenectomia foi curativa para 33 dos 35 pacientes que alcançaram a remissão logo após a cirurgia (94,3%), mas 23 pacientes (65,7%) foram esplenectomizados antes de 12 meses do diagnóstico inicial. Destes, apenas 8 (34,8%) eram casos moderados e graves e 16 (69,6%) tinham contagens de plaquetas abaixo de $20 \times 10^9/L$. O guideline britânico (BRITISH SOCIETY FOR HAEMATOLOGY, 2003) não recomenda a conduta adotada na presente casuística: “a esplenectomia é raramente indicada na PTI infantil. É ocasionalmente justificada para sangramentos com risco de morte e para crianças com PTI crônica grave e refratária cuja doença persiste por mais de 12-24 meses, com comprometimento comprovado da qualidade de vida, mas estas crianças são raras e devem ser encaminhadas para o hematologista pediátrico para seguimento individualizado.”

Foram determinantes para o desfecho clínico em remissão ou doença em atividade os seguintes fatores: sexo, número de plaquetas ao diagnóstico, resposta à esplenectomia, resposta à corticoterapia e a ocorrência de uma primeira remissão. Dessa forma, observou-se que os pacientes que possuem as maiores contagens plaquetárias ao diagnóstico foram mais propensos a permanecer com doença em atividade ao término do estudo. ROBB e TIEDEMAN (1990) demonstraram, para um grupo de 289 crianças, que o risco de cronicidade triplica para os pacientes com plaquetas entre $50-150 \times 10^9/L$ com 28 dias após o diagnóstico e aumenta 5 vezes naqueles com plaquetas $< 50 \times 10^9/L$, no mesmo período. A falha de resposta à esplenectomia observada nos 6 pacientes com *status* final de doença em atividade, repete os achados de vários autores, entre esses, BOURGEOIS et al

(2003) que encontraram 28% de crianças refratárias à esplenectomia. Uma maior taxa de resposta à corticoterapia foi vista entre os pacientes que estavam em remissão ao final do estudo e uma primeira remissão foi atingida por todos eles.

Segundo WALKER e WALKER (1984), o número de plaquetas nas duas primeiras semanas após a esplenectomia permite uma estimativa a longo prazo da resposta, que será pobre se a contagem de plaquetas $> 300 \times 10^9/L$ não for mantida nesse período. Para obter dois grupos comparáveis e com contagens de plaquetas relatadas, o estudo considerou o período entre 7 e 99 dias pós-esplenectomia e encontrou que o número de plaquetas $\geq 300 \times 10^9/L$, nesse período, foi preditivo da melhor resposta a longo prazo.

A ausência de dados que permitam estimar a incidência da PTI infantil no Brasil prejudica também a análise da taxa de mortalidade e o estudo apenas sugere, sem rigor estatístico, que a mortalidade na PTI infantil é realmente pequena.

As condições que levaram ao único óbito descrito nessa casuística fomentam a discussão não só quanto às indicações e os riscos potenciais da esplenectomia, mas também quanto ao preparo pré-operatório. A vacinação anti-pneumocócica realizada há apenas 8 dias antes da cirurgia é uma conduta cuja adequação pode ser questionada e que pode ter sido determinante do desfecho. O *guideline* americano estabelece que se uma esplenectomia eletiva é planejada, o preparo pré-operatório apropriado inclui imunização contra *Haemophilus influenzae* tipo b e, para os maiores de 2 anos, imunização anti-pneumocócica e anti-meningocócica pelo menos 2 semanas antes da cirurgia. (GEORGE, 1996). O protocolo britânico de 1992 cita, sem especificar o momento exato antes da cirurgia, a necessidade de todos os pacientes receberem a vacina anti-pneumocócica e iniciarem o uso de penicilina profilática (EDEN e LILLEYMAN, 1992). Na maioria dos estudos sobre a

PTI, o tempo de uso da penicilina profilática pós-esplenectomia é mais citado e discutido do que o momento ideal para a vacinação pré-operatória.

A hemorragia intracraniana ocorreu em apenas um paciente (0,5%) confirmando que, ainda que grave, ela é uma complicação rara. Esse número não pode ser levado à comparação com os dados da literatura, por não considerar os dados de incidência da PTI infantil. MEDEIROS e BUCHANAN (1996), numa revisão dos casos de HIC relatados na literatura desde 1975, relataram uma incidência de 0,1% a 0,5%. Ainda que seja comprovadamente incomum, o medo da ocorrência da HIC ainda parece ser a principal justificativa para o tratamento baseado apenas na intensidade da plaquetopenia. Na presente casuística, essa possibilidade é bastante verossímil, pois o número de pacientes que não recebeu algum tipo de tratamento foi pequeno.

Uma análise geral do manejo da PTI no Serviço de Hematologia em foco nesse estudo detecta concordâncias e divergências em relação às orientações dos *guidelines* mais difundidos. As decisões terapêuticas foram possivelmente permeadas por diversas circunstâncias, tais como: a crença individual, a preferência por um ou outro protocolo, as características de cada caso em particular, a disponibilidade de medicamentos e a possibilidade de retorno às consultas. Dessa forma, em contraponto ao *guideline* britânico (EDEN e LILLEYMAN, 1992) pacientes com PTI leve ou assintomática foram mais tratados, esplenectomias foram realizadas mesmo para casos de PTI leve, transfusões de plaquetas foram utilizadas em situações em que não havia risco iminente de morte e corticóide foi usado além do tempo recomendado em muitos casos. Já em consonância com o protocolo americano (GEORGE et al, 1996) houve uma tendência em se valorizar a contagem de plaquetas mais do que a sintomatologia, para a tomada de decisões quanto ao tratamento.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A análise da casuística permitiu as seguintes conclusões:

6.1. A apresentação clínica da PTI da criança atendida no Serviço de Hematologia do HC-UFMG foi semelhante à descrita nos estudos nacionais e internacionais, no que diz respeito à idade pico para o diagnóstico, à frequência entre os sexos, às manifestações clínico-laboratoriais e à evolução aguda ou crônica.

6.2. A frequência de história prévia de infecção e de vacinação não repetiu os dados da literatura, devido a falhas na anamnese e no preenchimento de prontuários.

6.3. As manifestações hemorrágicas exclusivamente cutâneas em 96% dos casos sintomáticos e os quadros leves e assintomáticos apresentados por 76% do total de pacientes confirmaram que a PTI aguda da criança é essencialmente benigna.

6.4. A taxa de remissão final de 95,1% encontrada na PTI aguda confirmou o seu curso caracteristicamente autolimitado.

6.5. Constatou-se uma correlação entre gravidade dos sintomas e intensidade da plaquetopenia: casos clinicamente graves e moderados associaram-se às menores contagens plaquetárias.

6.6. Pacientes do sexo feminino e com mais idade apresentaram uma tendência significativa para a forma de apresentação insidiosa.

6.7. A forma de apresentação insidiosa associou-se a um maior número de esplenectomias e a uma menor taxa de resposta à corticoterapia.

6.8. Constituíram-se fatores preditivos da cronicidade a forma de apresentação insidiosa e a ausência de resposta à corticoterapia.

6.9. A conduta conservadora foi adotada para uma minoria dos pacientes – 18,2% –, apesar da maior frequência de casos leves e assintomáticos.

6.10. A plaquetopenia ao diagnóstico abaixo de $20 \times 10^9/L$, apresentada por 62% dos pacientes, parece ter sido o fator determinante da conduta terapêutica, na maioria dos casos.

6.11. Remissão foi a situação final para 80,2% dos pacientes. Constituíram-se fatores associados significativamente à remissão final o sexo masculino, o número mais baixo de plaquetas ao diagnóstico, a resposta à corticoterapia inicial e a ocorrência de uma primeira remissão.

6.12. A esplenectomia foi realizada em 25% dos casos e a contagem plaquetária, mais do que a sintomatologia, parece ter sido o parâmetro determinante para sua realização.

6.13. A taxa de resposta à esplenectomia foi de 74,5%, num tempo mediano de seguimento de 1 ano e 9 meses e aproximou-se dos dados da literatura.

6.14. A contagem de plaquetas $\geq 300 \times 10^9/L$, no intervalo de 7 a 99 dias após a esplenectomia, constituiu-se em fator preditivo para a remissão.

6.15. Hemorragia intracraniana só ocorreu em um caso, tendo sido precedida por provável trauma craniano.

6.16. Independentemente das orientações de protocolos internacionais, os dados sugerem que o Serviço de Hematologia do HC-UFMG segue tendências certamente influenciadas por fatores sociais, culturais e econômicos. Houve tendência de se decidir mais pelo tratamento do que pela conduta expectante; de se valorizar mais a contagem de plaquetas do que a sintomatologia; de se usar corticóide por tempo prolongado; de não se usar a IgIV; de se realizar mais esplenectomias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams JR; Nathan DP; Bennett CL. Pharmacoeconomics of therapy for ITP: steroids, IVIg, anti-D, and splenectomy. *Blood Rev* 2002 Mar;16(1):65-7.
2. Bader-Meunier B; Proulle V; Trichet C; Debray D; Gabolde M; Yvart J; Dreyfus M. Misdiagnosis of chronic thrombocytopenia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 Jul;25(7):548-52.
3. Beardsley DS. Pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *Blood Rev* 2002 Mar;16(1):13-4.
4. Bell WR. Role of splenectomy in immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Blood Rev* 2002 Mar;16(1):39-41.
5. Ben-Yehuda D; Gillis S; Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group. *Acta Haematol* 1994;91(1):1-6.
6. Bittencourt R, Natchigal G, Job F. Controvérsia da púrpura trombocitopênica imunológica (PTI): experiência com a ciclosporina. Programa e Temas Livres do XVI Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia; 1997 Nov. 4-8; Belo Horizonte-MG. p. 164.
7. Blanchette VS; Carcao M. Approach to the investigation and management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Semin Hematol* 2000 Jul; 37(3):299-314.

8. Blanchette VS, Price V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: unresolved issues. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 Dec;25 (Suppl 1):28-33.
9. Bolton-Maggs PHB; Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997 Aug 30;350(9078):620-3.
10. Bolton-Maggs PHB. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 2000 Sep;83(3):220-2.
11. Bourgeois E; Caulier MT; Delarozee C; Brouillard M; Bauters F; Fenaux P. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol* 2003 Mar;120(6):1079-88.
12. Braga JAP, Paiva CG, Brawerman MS, Angel A. Avaliação clínica e laboratorial de 81 pacientes com púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) aguda. *Anais do 25^o Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia e do 1^o Congresso Brasileiro de Hematologia Pediátrica*; 2002 Mai. 26-30; Salvador – BA. p.71. Abstract161.
13. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003 Feb;120(4):574-96.

14. Buchanan GR; Adix L. Outcome measures and treatment endpoints other than platelet count in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost* 2001 Jun;27(3):253-67.
15. Buchanan GR; Adix L. Grading of hemorrhage in children with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *J Pediatr* 2002 Nov;141(5):683-8.
16. Bueno TMF, Pereira EJD, Carvalho MGF, Vasconcelos JLN. Resposta terapêutica na PTI: uma proposta de protocolo. *Anais do XII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia*; 1989 Fortaleza -CE. p.186.
17. Bussel JB. Novel approaches to refractory Immune Thrombocytopenic Purpura. *Blood Rev* 2002 Mar;16(1):31-6.
18. Calpin C; Dick P; Poon A; Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998 Apr;152(4):345-7.
19. Chanock S. The etiology of childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: how complex is it? *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 Dec;25 Suppl 1:7-10.
20. Chen CC; Ho CH; Wu TS; Wu JS; You JY; Chau WK; Hsu HC; Gau JP. Predictive prognostic factors after splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2001 Jun;86(6):663-4.

21. Cines DB; Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2002 Mar 28;346(13):995-1008.
22. Crosby WH. Wet purpura, dry purpura. *JAMA* 1975;232:744-5.
23. Davis PW; Williams DA; Shamberger RC. Immune thrombocytopenia: surgical therapy and predictors of response. *J Pediatr Surg* 1991 Apr; 26(4):407-12; discussion 412-3.
24. De Mattia D; Del Principe D; Del Vecchio GC; Jankovic M; Arrighini A; Giordano P; Menichelli A; Mori P; Zecca M; Pession A. Acute childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica* 2000 Apr;85(4):420-4.
25. Di Paola JA, Buchanan GR. Immune Thrombocytopenic Purpura. *Pediatr Clin N Am* 2002 Oct;49(5):911-28.
26. Eden OB; Lilleyman JS. Guidelines for management of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. The British Paediatric Haematology Group. *Arch Dis Child* 1992 Aug;67(8):1056-8.
27. Fernandes RAF, Almeida PPC, Silva MO, Murao M, Viana MB. Experiência do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas-UFMG no seguimento de crianças portadoras de Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) no período de abril de 1988 a dezembro de 1996. *Temas Livres do XVII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia. Série de Monografias da Escola Brasileira*

- de Hematologia, volume 6 – suplemento I; 1999 Out. 20-23; Foz do Igáçu – PR. p. 25. Abstract 19.
28. Gadenstätter M; Lamprecht B; Klingler A; Wetscher GJ; Greil R; Schmid T. Splenectomy versus medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2002 Dec;184(6):606-9.
29. George JN; Woolf SH; Raskob GE; Wasser JS; Aledort LM; Ballem PJ; Blanchette VS; Bussel JB; Cines DB; Kelton JG; Lichtin AE; McMillan R; Okerbloom JA; Regan DH; Warrier I. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996 Jul 1;88(1):3-40.
30. Hedman A; Henter JJ; Hedlund I; Elinder G. Prevalence and treatment of chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura of childhood in Sweden. *Acta Paediatr* 1997 Feb;86(2):226-7.
31. Hemmila M; Foley DS; Castle VP, Hirschi RB. The response to splenectomy in pediatric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura who fail high-dose intravenous immune globulin. *J Pediatr Surg* 2000 Jun;35(6):967-71 discussion 971-2.
32. Holt D; Brown J; Terrill K; Goldsby R; Meyers RL; Heximer J; Nordfors B; Slayton WB. Response to intravenous immunoglobulin predicts splenectomy response in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatrics* 2003 Jan;111(1):87-90.
33. Hordones JMP, Fialho ECE, Perdomo NA, Pádua SS, Ferreira C, Tobos KM, Verrastro T, Aguiar BS, Zanichelli MA. Púrpura

- Trombocitopênica Idiopática. Avaliação de 76 crianças no Serviço de Hematologia do Hospital Brigadeiro. Anais do XV Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia. Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia volume 3; 1995 Out. 18-22; Águas de Lindóia - SP. p.107. Abstract HS012.
34. Iantas S, Fuziki C, Sopeleti C, Villaça P, Prado S, D'Amico E, Chamone D. Análise retrospectiva de 50 casos de Púrpura Trombocitopênica Imunológica (PTI). Anais do XV Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia. Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia volume 3; 1995 Out. 18-22; Águas de Lindóia - SP. p.108. Abstract HS013.
35. Imbach P, Akatsuda J, Blanchette V, Burek-Kozłowska A, Bussel J, Gaedicke G, Gianella-Borradori A, et al. Immunthrombocytopenic Purpura as a model for pathogenesis and treatment of autoimmunity. Eur J Pediatr 1995;154 (Suppl 3):60-64.
36. Imbach P. Immune thrombocytopenia in children: the immune character of destructive thrombocytopenia and the treatment of bleeding. Semin Thromb Hemost 1995; 21(3):305-12.
37. Imbach P; Zimmermann S. Local and Cultural Aspects of Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. A Summary of Statements from 12 Countries Worldwide. J Pediatr Hematol Oncol 2003 Dec; 25(Suppl 1):68-73.
38. Jacir NN; Robertson FM; Crombleholme TM; Harris BH. Recurrence of immune thrombocytopenic purpura after splenectomy. J Pediatr Surg 1996 Jan;31(1):115-6.

39. Iyori H; Bessho F; Ookawa H; Konishi S; Shirahata A; Miyazaki S; Fujisawa K; Akatsuka J. Intracranial hemorrhage in children with Immune Thrombocytopenic Purpura. Japanese Study Group on childhood ITP. *Ann Hematol* 2000 Dec;79(12):691-5.
40. Khouri CAA, Sampaio MM, Gordon GEM, Andrade RJ, Pasquini R, Medeiros CR. Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI): análise retrospectiva. *Anais do XV Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia. Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia volume 3; 1995 Out. 18-22; Águas de Lindóia - SP. p.108. Abstract HS014.*
41. Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology. Arch Dis Child* 1994 Sep;71(3):251-3.
42. Lourenço DM, Morelli VM, Vignal CV, Kerbauy J. Avaliação clínica e laboratorial de pacientes portadores de Púrpura Trombocitopênica Imunológica (PTI). *Anais do XV Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia. Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia volume 3; 1995 Out. 18-22; Águas de Lindóia - SP. p.108. Abstract HS001.*
43. Mantadakis E; Buchanan GR. Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000 Mar-Apr;22(2):148-53.

44. Marie JP; Simon D; Baumelou E; Bellucci S; Bierling P; Bordesoule D; Leblanc T; Leporrier M; Mieléa JM; Najean Y. Purpura Thrombopénique Auto-immun. Pratiques cliniques lors du diagnostic. Enquête française et recommandations. *Presse Med* 1997 Mar 22;26(9):433-8.
45. McFarland J. Pathophysiology of platelet destruction in Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura. *Blood Rev* 2002 Mar;16(1):1-2.
46. Medeiros D; Buchanan GR. Current controversies in the management of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am* 1996 Jun;43(3):757-72.
47. Medeiros D; Buchanan GR. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: beyond consensus. *Curr Opin Pediatr* 2000 Feb;12(1):4-9.
48. Medeiros D; Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr* 1998 Sep;133(3):334-9.
49. Najean J; Ardaillou N. The sequestration site of platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura: its correlation with the results of splenectomy. *Br J Haematol* 1971;21:153-164.
50. Nugent DJ. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura. *Blood Rev* 2002 Mar; 16(1):27-9.

- 51.Özsoylu S. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP). Acta Haematol 1994;92:55.
- 52.Rand ML; Dean JA. Platelet function in Autoimmune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura. Acta Paediatr Suppl 1998 Jun; 424:57-60.
- 53.Reid MM. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: incidence, treatment, and outcome. Arch Dis Child 1995 Feb;72(2):125-8.
- 54.Robb LG; Tiedeman K. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: predictors of chronic disease. Arch Dis Child 1990 May;65(5):502-6.
- 55.Sandler GS; Novak SC; Roland B. The cost of treating Immune thrombocytopenic purpura using intravenous Rh immune globulin versus intravenous immune globulin. Am J Hematol 2000;63:156-58.
- 56.Schattner E; Bussel J. Mortality in immune thrombocytopenic purpura: report of seven cases and consideration of prognostic indicators. Am J Hematol 1994 Jun;46(2):120-6.
- 57.Semple JW. Immune pathophysiology of autoimmune thrombocytopenic purpura. Blood Rev 2002 Mar; 16(1):9-12.
- 58.Tait RC; Evans DI. Late spontaneous recovery of chronic thrombocytopenia. Arch Dis Child 1993 May;68(5):680-1.
- 59.Tamary H; Kaplinsky C; Levy I; Cohen IJ; Yaniv I; Stark B; Goshen Y; Zaizov R. Chronic childhood Idiopathic Thrombocytopenia Purpura: long-term follow-up. Acta Paediatr 1994 Sep;83(9):931-4.

60. Tavares JFA, Ribeiro CML, Paiva AM, Pinto AFH, Siqueira LC. Púrpura Trombocitopênica Idiopática – análise de 47 casos em crianças. Anais do XII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia; 1989 Fortaleza - CE. p.185.
61. Taveira SD; Porto RCC; Costa CMBE; Gomes AF. Púrpura Trombocitopênica Idiopática : estudo comparativo terapêutico. Anais do XII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia; 1989 Fortaleza - CE. p.188.
62. Vesely S; Buchanan GR; Cohen A; Raskob G; George J. Self-reported diagnostic and management strategies in childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: results of a survey of practicing pediatric hematology/oncology specialists. J Pediatr Hematol Oncol 2000 Jan-Feb; 22(1):55-61.
63. Vesely S; Buchanan GR; Adix L; George JN; Cohen AR; Blanchette VS; Kühne T. Self-reported initial management of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: results of a survey of members of the American Society of Pediatric Hematology/Oncology, 2001. J Pediatr Hematol Oncol 2003 Feb; 25(2):130-33.
64. von dem Borne A; Folman C; van den Oudenrijn S; Linthorst G; de Jong S; de Haas M. The potential role of thrombopoietin in idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood Rev 2002 Mar;16(1):57-9.
65. Walker RW; Walker W. Idiopathic thrombocytopenia, initial illness and long term follow up. Arch Dis Child 1984;59:316-22.

66. Walker W. Splenectomy in childhood: a review in England and Wales, 1960-4. *Br J Surg* 1976; 63:36-43.
67. Wong MS; Chan GC; Ha SY; Lau YL. Clinical characteristics of chronic idiopathic thrombocytopenia in Chinese children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002 Nov; 24(8):648-52.
68. Wilson DB. Acquired platelet defects. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.1599-1609.
69. Zanichelli MA, Ferreira C, Tobos K, Pádua SS, Trigo FC, Passos RMA, Dourado DA, Park VMF, Lavor MF, Masutti CL. Levantamento de casos de PTI na infância. *Temas Livres do XVII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia. Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia, volume 6 – suplemento I*; 1999 Out. 20-23; Foz do Igauçu – PR. p. 28. Abstract 31.
70. Zimmerman SA; Ware RE. Clinical significance of the antinuclear antibody test in selected children with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997 Jul-Aug;19(4):297-303.

ANEXOS

8. ANEXOS

8.1. FORMULÁRIO DO BANCO DE DADOS

Pesquisa PTI _ Serviço de Hematologia _ HC-UFGM

Paciente nº _____

Nome: _____

Registro HC: _____ Data Nasc: ___/___/___

Idade ao Diag: _____ Data Diag: ___/___/___

Mielograma: data ___/___/___ número _____

1) História prévia:

1.1) Infecções viróticas: () Não () Sim

1.1.1) Localização: () vias aéreas () TGI () Outras () Não se aplica

1.2) Vacinação: () Não pesquisado () Não () Sim Data: ___/___/___

1.3) Uso de medicamentos: () Não () Sim

Quais: _____

2) História atual:

2.1) Início da doença: () súbito () insidioso

2.2) Manifestações Hemorrágicas: () Não () Sim

2.3) Apresentação: () petéquias e/ou hequimoses () epistaxes () gengivorragia
() TGI () SNC () Outras () Não se aplica

2.4) Classificação (apresentação): () assintomática () leve () moderada () grave

2.5) Exame físico: () sem alterações () com alterações Quais: _____

2.6) Avaliação Laboratorial:

2.6.1) Hemograma e contagem de plaquetas:

DATA	Hb	Htc	Leuc	Plaquetas	Observações
D0 ___/___/___					
D7 ___/___/___					
D15 ___/___/___					
D22 ___/___/___					
D28 ___/___/___					

2.6.2) Anticorpos antinucleares: () Negativo () Positivo () não realizado

2.6.3) Sorologia anti-HIV: () Negativo () Positivo () Não realizado

3) Terapêutica inicial:

3.1) Medicamentosa: () Não () Sim

3.1.1) Corticosteróides: () Não () Sim () Não se aplica

Data início ____/____/____ Duração:_____

Droga: _____ Dose:_____Indicação:_____

3.1.2) Gamaglobulina: () Não () Sim () Não se aplica

Data início: ____/____/____ Duração:_____

Droga:_____ Dose: _____ Indicação:_____

4) Remissão após a terapêutica inicial: () Não () Sim

4.1) Época da remissão: () <30 dias () >30 e < 180 dias () >180 dias
() Não se aplica

5) Outras Terapêuticas: () Medicamentosa () Cirúrgica () Não se aplica

Qual: _____ Data: ____/____/____

5.1) Remissão após outras terapêuticas: () Não () Sim

Época:_____ () Não se aplica

6) Classificação (duração): () Aguda () Crônica

7) Status Final: () Remissão () Doença em atividade () óbito

7.1) Causa do óbito: () sangramento SNC () sangramento de outros sítios

() doença primária () outras () Não se aplica

8) Data da última consulta : ____ / ____ / ____

9) OBSERVAÇÕES: