



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOANA INÊS GARCIA NOGUEIRA

***O Impacto da Erradicação da Helicobacter pylori em Doentes
com Trombocitopenia Imune***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR NUNO MIGUEL PERES ALMEIDA

DR. DAVID NOIVA LEIRAS RODRIGUES PERDIGOTO

MARÇO/2018

O Impacto da Erradicação de Helicobacter pylori em Doentes com Trombocitopenia Imune

Joana Inês Garcia Nogueira ¹

David Noiva Leiras Rodrigues Perdigoto, MD ²

Nuno Miguel Peres de Almeida, MD, PhD ³

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
joananogueira94@gmail.com
2. Assistente Convidado na Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal;
Médico Interno da Formação Específica em Gastreenterologia no Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra.
dperdigoto@hotmail.com
3. Professor Auxiliar Convidado na Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,
Portugal; Assistente Hospitalar de Gastreenterologia no Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra.
nunoperesalmeida@gmail.com

Índice

Abreviaturas	4
Resumo.....	5
Introdução.....	6
Métodos	8
Recolha de Dados	8
Definições	9
Análise Estatística.....	10
Resultados	12
Discussão.....	19
Conclusão	22
Agradecimentos.....	23
Referências	24

Abreviaturas

AR – Ausência de Resposta

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Hp – *Helicobacter pylori*

IBP – Inibidor da bomba de prótons

LES – Lúpus eritematoso sistémico

QR – Qualquer Resposta

RC – Resposta Completa

RI – Registo Inicial de plaquetas

RP1 – Resposta de Plaquetas 1

RP2 – Resposta de Plaquetas 2

TI – Trombocitopenia imune

TI-Hp+ – Trombocitopenia imune associada infeção por *Helicobacter pylori*

VIH – Vírus da imunodeficiência adquirida

1º RPE – 1º Registo de plaquetas pós erradicação

2º RPE – 2º Registo de plaquetas pós erradicação

Resumo

Introdução: A infecção por *Helicobacter pylori* (Hp) é uma causa secundária de trombocitopenia imune (TI) cuja abordagem terapêutica inclui a pesquisa desta bactéria e a respetiva erradicação. As taxas de resposta a este tratamento rondam os 50%, mas apresentam uma variabilidade geográfica. Este estudo investiga se os pacientes com TI associada à infecção por Hp (TI-Hp+) da região Centro de Portugal beneficiam desta modalidade terapêutica.

Metodologia: Foram estudados retrospectivamente 28 adultos com TI-Hp+, constantes dos registos do Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, em que se conseguiu eliminar a bactéria após tratamento com antimicrobianos. Determinou-se o impacto no aumento de plaquetas pelo menos 6 meses após a confirmação da erradicação.

Resultados: Houve “Ausência de Resposta” na contagem de plaquetas em 16 doentes (57,1%), “Resposta Completa” em 11 doentes (39,3%) e “Resposta Parcial” em 1 doente (3,6%). Observou-se maior aumento de plaquetas no grupo com “Resposta Completa” $[(89,3 \pm 47,4) \times 10^9/L]$ em relação ao grupo com “Ausência de Resposta” $[(-5,8 \pm 12,3) \times 10^9/L]$ ($p=0,001$). Também houve maior aumento de plaquetas no grupo com “Qualquer Resposta” (“Resposta Completa” + “Resposta Parcial”) $[(79,25 \pm 45,2) \times 10^9/L]$ em relação ao grupo com “Ausência de Resposta” ($p=0,0001$). Não foram encontradas variáveis preditivas da ocorrência de resposta favorável na contagem de plaquetas.

Conclusão: Uma amostra significativa de doentes com TI-Hp+ da região Centro de Portugal teve um aumento importante de plaquetas em resposta à erradicação de Hp. A deteção e erradicação deste microrganismo deve ser considerada em doentes com TI.

Palavras-chave: Trombocitopenia imune; *Helicobacter pylori*; Plaquetas; Erradicação.

Introdução

A bactéria *Helicobacter pylori* (Hp) é um bacilo Gram negativo, com transmissão entre humanos, colonizadora da mucosa gástrica, e que condiciona o desenvolvimento de gastrite crónica em todos os indivíduos infetados. [1] É largamente conhecida a sua ação como agente causador de doenças de localização gastroduodenal tais como a doença ulcerosa péptica, o adenocarcinoma gástrico e o linfoma MALT. [1] Para além disso, a infeção por Hp foi ainda associada a algumas doenças extra-gastrointestinais, sendo de salientar a sua relação causal com a Trombocitopenia Imune (TI), já reconhecida nas diretrizes publicadas pela *American Society of Hematology*. [2]

A TI é uma doença autoimune adquirida caracterizada por destruição imunológica de plaquetas e trombocitopenia isolada, frequentemente em resposta a um estímulo desconhecido. [2] [3] A TI primária é definida como uma contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9 /L$ no sangue periférico, na ausência de causas de trombocitopenia secundária, entre as quais a Síndrome de Evans, Síndrome antifosfolipídico, patologia linfoproliferativa, infeção por Hp, infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), lúpus eritematoso sistémico (LES), hepatopatia crónica e algumas drogas. [2] [3] A TI pode ser assintomática ou manifestar-se na forma de pequenos hematomas ou hemorragias gastrointestinais, cutâneas, mucosas ou intracranianas. [3]

O principal objetivo do tratamento da TI no adulto consiste em atingir uma contagem de plaquetas que permita a prevenção de grandes hemorragias. As terapias convencionais atualmente recomendadas incluem o uso isolado ou combinado de longos cursos de corticoesteróides, imunoglobulina anti-D, imunoglobulina intravenosa, esplenectomia, agentes imunossupressores, agonistas dos recetores da trombopoietina e rituximab. [2] Estes

tratamentos associam-se a longos tempos terapêuticos, efeitos secundários diversos e graves, assim como a custos elevados.

A *American Society of Hematology* recomenda a terapêutica de erradicação de Hp nos pacientes com TI e diagnóstico já estabelecido de infeção por esta bactéria. A mesma instituição científica sugere que, nos doentes com TI e *status* de infeção por Hp desconhecido, se deve considerar a pesquisa deste agente infeccioso. [2]

Vários estudos têm demonstrado um aumento mantido na contagem de plaquetas em doentes com TI sujeitos à erradicação de Hp. As taxas de resposta registadas com esta medida terapêutica rondam os 50%. Contudo, parecem apresentar uma variabilidade geográfica, observando-se maiores taxas de resposta em países com elevada prevalência da infeção por Hp e em pacientes com grau moderado de trombocitopenia. [4-7]

A abordagem baseada na erradicação de Hp em doentes com TI associada a infeção por Hp (TI-Hp+) tem interesse em relação às terapêuticas convencionais por implicar menores custos terapêuticos, menor tempo de tratamento e menor perfil de toxicidade farmacológica para os doentes. Deste modo, será importante avaliar as taxas de resposta obtidas em cada região geográfica distinta, de forma a inferir da pertinência desta estratégia nessa mesma região.

Este estudo pretende investigar o impacto da erradicação de Hp na contagem de plaquetas em pacientes adultos com TI submetidos a exames complementares no Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), de modo a perceber se os doentes da região Centro de Portugal beneficiam desta modalidade terapêutica.

Métodos

Recolha de Dados

Foi dirigido um estudo retrospectivo que incluiu pacientes com TI constantes dos registos do Serviço de Gastrenterologia do CHUC, com idade superior a 18 anos e infeção por Hp concomitante. Através da consulta dos registos dos testes respiratórios de ureia marcada com ^{13}C , foram identificados os doentes com TI que foram submetidos a pesquisa e/ou tentativa de erradicação de Hp, no intervalo de tempo que decorreu entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2016.

Foram incluídos os doentes com diagnóstico de infeção por Hp determinado por biopsia endoscópica, serologia ou teste respiratório, e sucesso na erradicação deste agente patogénico. Para confirmação da erradicação da bactéria, foram apenas considerados os casos em que se usou a biopsia endoscópica ou o teste respiratório, face à baixa especificidade associada à serologia neste contexto.

Cada caso foi revisto e excluído quando estavam presentes outras causas possíveis de trombocitopenia, entre as quais infeção por vírus de hepatite B ou C, VIH, LES, doença linfoproliferativa, doença hepática crónica, gravidez, sangramento agudo ativo, leucemia, síndrome antifosfolipídico, síndrome de Evans, síndromes de falência da medula óssea, síndrome mielodisplásico, tiroidite autoimune e drogas indutoras de trombocitopenia. Para identificação destas últimas, foi consultado um trabalho publicado na *Blood* em 2010, [8] valorizando os fármacos classificados como trombocitopénicos por todos os métodos usados no artigo.

Para os casos incluídos foi recolhida informação sobre a idade (em anos), género, esquema de erradicação usado, efeitos adversos registados, adesão ao tratamento, hábitos medicamentosos e hábitos tabágicos.

Procurou-se determinar o impacto da erradicação de Hp no aumento da contagem de plaquetas dos pacientes incluídos no estudo, pelo menos 6 meses após confirmação da erradicação.

Avaliou-se a resposta na contagem de plaquetas recorrendo a critérios definidos pelo *International Working Group*. [9] Baseado nessa avaliação, os doentes foram categorizados em três grupos – “Resposta Completa”, “Resposta Parcial” e “Ausência de Resposta”.

O grupo “Qualquer Resposta” também foi considerado.

O estudo cumpriu todos os pressupostos éticos atualmente em vigor.

Definições

A trombocitopenia imune definiu-se, de acordo com as diretrizes da *American Society of Hematology* [2], como uma contagem de plaquetas no sangue periférico inferior a $100 \times 10^9/L$, na ausência de outra causa ou doença associada a trombocitopenia.

O diagnóstico de infecção por Hp definiu-se como a presença da bactéria em amostra histológica (biopsia endoscópica), serologia positiva (sem tratamento prévio de erradicação) ou teste respiratório positivo.

A erradicação da bactéria foi definida como ausência da mesma no estudo histológico por biopsia endoscópica ou negatividade do teste respiratório, após um período de infecção confirmada.

Na avaliação da resposta na contagem de plaquetas, os critérios definidos pelo *International Working Group* [9] definem “Resposta Completa” como uma contagem de plaquetas maior ou igual a $100 \times 10^9/L$ medida em duas ocasiões separadas por mais de 7 dias, juntamente com a ausência de sangramento. “Resposta Parcial” é um aumento superior ou igual a $30 \times 10^9/L$ na

contagem de plaquetas ou um aumento da contagem de plaquetas para um valor superior ao dobro do inicial, medidos em duas ocasiões separadas por mais de 7 dias, mas não superando o limiar de $100 \times 10^9/L$, juntamente com a ausência de sangramento. “Ausência de Resposta” é um aumento inferior a $30 \times 10^9/L$ na contagem de plaquetas, um aumento da contagem de plaquetas para um valor inferior ao dobro do inicial ou a presença de sangramento (a contagem de plaquetas tem de ser medida em duas ocasiões separadas por mais de 1 dia).

“Qualquer Resposta” é o conjunto de doentes com “Resposta Completa” e “Resposta Parcial”.

“Registo Inicial” é o registo de plaquetas antes do tratamento de erradicação de Hp.

“1º Registo de plaquetas pós erradicação” é o primeiro registo de plaquetas usado na avaliação da resposta na contagem de plaquetas à erradicação de Hp.

“2º Registo de plaquetas pós erradicação” é o segundo registo de plaquetas usado na avaliação da resposta na contagem de plaquetas à erradicação de Hp.

“Resposta de Plaquetas 1” é a resposta absoluta de plaquetas obtida no momento do 1º Registo de plaquetas pós erradicação (“1º Registo pós erradicação” – “Registo Inicial”).

“Resposta de Plaquetas 2” é a resposta absoluta de plaquetas obtida no momento do 2º Registo de plaquetas pós erradicação (“2º Registo pós erradicação” – “Registo Inicial”).

Análise Estatística

O estudo estatístico foi realizado com o programa IBM SPSS *Statistics* 20, tendo sido aplicados testes paramétricos ou não paramétricos em função da normalidade da distribuição dos dados.

Foi feita uma comparação entre os grupos “Resposta Completa”, “Resposta Parcial” e “Ausência de Resposta”.

As variáveis categóricas foram analisadas com o Fisher's Exact Test.

As variáveis contínuas foram testadas para distribuição normal usando o teste de Kolmogorov-Smirnov e o teste de Shapiro-Wilk.

Os dados sem distribuição normal foram descritos usando medianas e o respectivo intervalo interquartil.

A relação entre a resposta absoluta de plaquetas e as restantes variáveis (género, hábitos medicamentosos e hábitos tabágicos) foi feita usando o teste de Mann-Whitney.

Estabeleceu-se significância estatística quando p era inferior a 0,05.

Resultados

O estudo envolveu uma população de 28 doentes (n=28) com TI-Hp+, dos quais 12 eram mulheres (42,9%) e 16 homens (57,1%). Os participantes tinham idades compreendidas entre os 24 e 78 anos, com uma média de 54 ± 17 anos e mediana de 56 anos. Destes 28 doentes, 67,9% estavam cronicamente medicados com um ou mais fármacos e 10,7% apresentavam hábitos tabágicos ativos.

Relativamente aos esquemas de erradicação, 57,1% dos doentes realizaram esquema triplo [inibidor da bomba de prótons (IBP) + Amoxicilina + Claritromicina], 17,9% esquemas quádruplos e 25% não apresentavam registo do esquema prescrito. Nenhum dos casos incluídos no estudo relatava falta de adesão terapêutica nem efeitos adversos do tratamento.

Após a confirmação da erradicação de Hp, foi observada uma “Ausência de Resposta” na contagem de plaquetas em 16 doentes (57,1%), “Resposta Completa” em 11 doentes (39,3%) e “Resposta Parcial” em 1 doente (3,6%).

Dos 28 doentes considerados, 6 não apresentavam o 2º Registo de plaquetas pós erradicação (2ºRPE) exigido pelo *International Working Group*. Assim, para maior rigor, alguns parâmetros desta subpopulação de 22 doentes (n=22) foram estudados isoladamente. De salientar que esta subpopulação é constituída por 2 grupos: “Resposta Completa” e “Ausência de Resposta”.

Comparou-se a obtenção de “Qualquer Resposta” (“Resposta Parcial” + “Resposta Completa”) com outras variáveis – “Género” ($p= 0,250$), “Hábitos medicamentosos” ($p= 1,0$) e “Hábitos Tabágicos” ($p=0,238$). Não foi encontrada relação significativa.

Estudou-se a evolução das plaquetas na população de 28 doentes, onde se identificou uma média no “Registo Inicial” (RI) de $(77,8 \pm 20,6) \times 10^9 /L$, com valor mínimo de $22 \times 10^9 /L$ e máximo de $100 \times 10^9 /L$.

No “1º Registo pós erradicação” (1ºRPE), foi obtida uma média de plaquetas de $(108,5 \pm 49,3) \times 10^9 /L$, com valor mínimo registado de $24 \times 10^9 /L$ e máximo de $227 \times 10^9 /L$.

A “Resposta de Plaquetas 1” (RP1) teve uma média de plaquetas de $(30,7 \pm 52,4) \times 10^9 /L$, com valor mínimo de $-25 \times 10^9 /L$ e máximo de $155 \times 10^9 /L$.

Na população de 28 doentes, o RI, o 1ºRPE, o 2ºRPE e a RP1 tiveram uma distribuição não normal. Segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov, RI teve $p=0,003$, 1º RPE $p=0,010$, 2ºRPE $p=0,043$ e RP1 $p=0,0001$. Segundo o teste de Shapiro-Wilk, o RI teve $p=0,001$, o 1ºRPE $p=0,025$, o 2ºRPE $p=0,021$ e a RP1 $p=0,001$.

Na subpopulação de 22 doentes, as mesmas variáveis também tiveram uma distribuição não normal. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi significativo para todas as variáveis – o RI teve $p=0,017$, o 1ºRPE $p=0,039$, o 2ºRPE $p=0,043$ e a “Resposta Plaquetas 2” (RP2) $p=0,0001$. O teste de Shapiro-Wilk foi significativo em todas as variáveis (RI teve $p=0,005$, 2ºRPE $p=0,021$ e RP2 $p=0,001$), exceto em 1ºRPE ($p=0,053$).

O RI entre “Qualquer Resposta” ou “Resposta Completa” e “Ausência de Resposta” (respetivamente $p=0,137$ e $p=0,236$) não foi significativamente diferente (Tabela 1). Houve uma grande diferença na resposta de plaquetas tanto entre “Ausência de Resposta” [$(-5,8 \pm 12,3) \times 10^9 /L$] e “Qualquer Resposta” [$(79,25 \pm 45,2) \times 10^9 /L$], como entre “Ausência de Resposta” e “Resposta Completa” [$(89,3 \pm 47,4) \times 10^9 /L$] (respetivamente, $p=0,0001$ e $p=0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1. Registos e Respostas absolutos de plaquetas nos vários grupos (n=28)

		Total (n=28)	Qualquer Resposta (n=12)	Resposta Completa (n=11)	Ausência de Resposta (n=16)	<i>p</i>	
RI ($\times 10^9$ /L)	Média	77,8 \pm 20,6	70,5 \pm 22,9	74,9 \pm 17,9	83,3 \pm 17,4	0,137	QR/AR
	Mediana	87	73,5	75	90	0,236	RC/AR
	IQR	28,25	38,5	31	11,3		
	Q1-Q3	64,75 – 93	53,75 – 92,25	62-93	83,25 – 94,5		
1º RPE ($\times 10^9$ /L)	Média	108,5 \pm 49,3	149,8 \pm 47,1	157,9 \pm 39,5	77,6 \pm 18,9	0,0001	QR/AR
	Mediana	92	156	157	79	0,0001	RC/AR
	IQR	75	69,3	66	13,8		
	Q1-Q3	78,25 – 153,25	109,25 – 178,5	116 – 182	76,25 – 90		
2º RPE ($\times 10^9$ /L)	Média	80,7 \pm 61	163,3 \pm 33,6	163,3 \pm 33,6	74,4 \pm 21,1	0,414	QR/AR
	Mediana	75	182	182	74,0	0,215	RC/AR
	IQR	78,5	35	35	17		
	Q1-Q3	31 – 109,5	147 – 182	147 – 182	70 – 87		
RP1 ($\times 10^9$ /L)	Média	30,7 \pm 52,4	79,25 \pm 45,2	89,3 \pm 47,4	-5,8 \pm 12,3	0,0001	QR/AR
	Mediana	8,5	82,5	107	-7	0,001	RC/AR
	IQR	85,75	73,25	72	23,5		
	Q1-Q3	-8,75 – 77	42,5 – 115,75	53 – 125	-17 – 6,5		

Legenda: RI (Registo Inicial); 1ºRPE (1º Registo pós-erradicação); 2ºRPE (2º Registo pós-erradicação); RP1 (Resposta Plaquetas 1); QR/AR (Qualquer Resposta vs. Ausência de Resposta); RC/AR (Resposta Completa vs. Ausência de Resposta).

Tabela 2. Registos e Respostas absolutos de plaquetas nos vários grupos (n=22)

		Total (n=22)	Resposta Completa (n=7)	Ausência de Resposta (n=15)	p (RC/AR)
RI ($\times 10^9$ /L)	Média	79,9 \pm 18	74 \pm 18,5	82,7 \pm 17,8	0,290
	Mediana	87	75	90	
	IQR	28	32	12	
	Q1-Q3	66,25 – 94,25	62 – 94	83 – 95	
1º RPE ($\times 10^9$ /L)	Média	99,4 \pm 40,3	148 \pm 27,9	76,7 \pm 19,2	0,0001
	Mediana	86,5	157	79	
	IQR	46,25	52	11	
	Q1-Q3	77,75 – 124	116 – 168	76 – 87	
2º RPE ($\times 10^9$ /L)	Média	102,7 \pm 49,1	163,3 \pm 33,6	74,4 \pm 21,1	0,0001
	Mediana	84	182	74	
	IQR	74	35	17	
	Q1-Q3	73 – 147	147 – 182	70 – 87	
RP2 ($\times 10^9$ /L)	Média	24,3 \pm 53,6	89,3 \pm 47,4	-6 \pm 16,1	0,001
	Mediana	3	107	-10	
	IQR	76,5	72	23	
	Q1-Q3	-15,5 – 61	53 – 125	-17 – 6	

Legenda: RI (Registo Inicial); 1ºRPE (1º Registo pós-erradicação); 2ºRPE (2º Registo pós-erradicação); RP2 (Resposta Plaquetas 2); RC/AR (Resposta Completa vs. Ausência de Resposta).

Na população de 22 doentes, apesar de RI não ter sido significativamente diferente entre “Resposta Completa” e “Ausência de Resposta” ($p=0,290$), verificou-se uma grande diferença na resposta de plaquetas obtida entre “Ausência de Resposta” $[(-6 \pm 16,1) \times 10^9 /L]$ e “Resposta Completa” $[(89,3 \pm 47,4) \times 10^9 /L]$ ($p=0,001$) (Tabela 2).

Tabela 3. Relação de Género, Hábitos medicamentosos e Hábitos tabágicos com Resposta absoluta de Plaquetas (n=28)

		Resposta de Plaquetas ($\times 10^9 /L$)		<i>p</i>
		Feminino (n=12)	Masculino (n=16)	
Género	Mediana	60,5	3,5	0,210
	IQR	89,75	29,5	
	Q1-Q3	-5 – 84,75	-10 – 19,5	
		Não toma outros fármacos (n=9)	Toma outros fármacos (n=19)	
Fármacos	Mediana	5	9	0,941
	IQR	102	76	
	Q1-Q3	-8,5 – 93,5	-11 – 65	
		Não fumador (n=25)	Fumador (n=3)	
Hábitos Tabágicos	Mediana	11	1	0,353
	IQR	92,5		
	Q1-Q3	-10 – 82,5	-8 – x	

A relação entre género ($p=0,210$), hábitos medicamentosos ($p=0,941$) ou hábitos tabágicos ($p=0,353$) com a Resposta de Plaquetas não é significativa na população de 28 doentes (Tabela 3).

Tabela 4. Relação de Género, Hábitos medicamentosos e Hábitos tabágicos com Resposta absoluta de Plaquetas (n=22)

		Resposta Plaquetas ($\times 10^9$ /L)		p
		Feminino (n=7)	Masculino (n=15)	
Género	Mediana	-1	4	0,646
	IQR	128	46	
	Q1-Q3	-10 – 118	-17 – 29	
Fármacos		Não toma outros fármacos (n=8)	Toma outros fármacos (n=14)	0,732
	Mediana	4	1,5	
	IQR	83,3	78,25	
	Q1-Q3	-18 – 65,25	-11,75 – 66,5	
Hábitos Tabágicos		Não fumador (n=19)	Fumador (n=3)	0,502
	Mediana	4	-10	
	IQR	102		
	Q1-Q3	-17 – 85	-15 – x	

A relação entre género ($p=0,646$), hábitos medicamentosos ($p=0,732$) ou hábitos tabágicos ($p=0,502$) com a Resposta de Plaquetas não é significativa na subpopulação de 22 doentes. (Tabela 4).

Considerando a população de 28 doentes, foi estudada a obtenção de “Qualquer Resposta” nos doentes com RI de plaquetas inferiores a 50×10^9 /L e superiores a 50×10^9 /L. Dos 4 doentes com RI inferior a 50×10^9 /L, 2 responderam (50%) e dos 24 doentes com RI

superior a 50×10^9 /L, 10 responderam (41,7%). No entanto, estas diferenças não assumem significado estatístico ($p=1,0$).

Tendo em conta a mesma população, foi estudada a obtenção de “Qualquer Resposta” nos doentes com RI inferior a 75×10^9 /L e superior a 75×10^9 /L. Dos 11 doentes com RI inferior a 75×10^9 /L, 7 responderam (63,6%), o mesmo sucedendo em 5 (29,4%) dos 17 doentes com RI superior a 75×10^9 /L ($p=0,121$).

A escolha do esquema de erradicação triplo, o mais usado, não mostrou relação com “Qualquer Resposta” – na população de $n=28$, $p = 0,219$; na população de $n=22$, $p = 0,509$.

Discussão

A primeira vez que a relação entre a infeção por Hp e a TI foi estabelecida data de 1998, por Gasbarrini *et al*, que observou um aumento de plaquetas em 8 doentes TI-Hp+ com erradicação bem-sucedida desta bactéria. [10]

Desde então, vários trabalhos apoiaram esta associação e demonstraram que a erradicação de Hp permite um aumento sustentado da contagem de plaquetas em aproximadamente metade dos pacientes com TI-Hp+ [4-7] [11]. Estes resultados apoiam a erradicação de Hp como tratamento de primeira linha em doentes TI-Hp+, já que constitui uma alternativa terapêutica mais segura, curta e barata às terapêuticas clássicas da TI assumida como primária, com boa eficácia.

No entanto, alguns estudos desenvolvidos em países com menor prevalência de infeção por Hp não corroboraram estas taxas de resposta significativas, sugerindo a existência de variação geográfica que deve ser tida em consideração. Um estudo em Espanha obteve resposta em apenas 3 dos 23 doentes (13%) TI-Hp+ com erradicação bem-sucedida. [12] Nos EUA, um estudo prospetivo evidenciou resposta em apenas 1 de 15 doentes (6,7%) [13]. Num estudo no México, apenas 3 dos 14 doentes (21,4%) responderam. [14]

No nosso estudo, que analisou pacientes TI-Hp+ da região Centro de Portugal, obteve-se uma percentagem significativa de doentes com “Resposta Completa” de plaquetas ao fim de pelo menos 6 meses após a confirmação de erradicação deste microrganismo. Os resultados relacionam a erradicação de Hp ao aumento da contagem de plaquetas na população de doentes com TI-Hp+ da região Centro de Portugal. Isto permite-nos afirmar que, nesta região do país, os doentes com TI de etiologia não esclarecida devem ser submetidos a pesquisa da infeção por Hp, e respetiva terapêutica de erradicação, se esta bactéria for identificada.

Um estudo prospetivo de 2015 [15] não mostrou correlação entre a contagem de plaquetas inicial e a contagem de plaquetas máxima obtida. O mesmo sucedeu no presente trabalho, em que os registos iniciais de plaquetas não foram significativamente diferentes entre os vários grupos.

Observámos maior aumento de plaquetas nos grupos “Qualquer Resposta” e “Resposta Completa” comparativamente a “Ausência de Resposta”. Além disso, os registos de plaquetas de “Qualquer Resposta” e “Resposta Completa” tiveram tendência a aumentar durante os vários registos sequenciais de plaquetas, ao contrário do grupo “Ausência de Resposta” onde se observou uma tendência para diminuir. Isto demonstra congruência na evolução de plaquetas em cada grupo.

Um estudo [15] conclui que há mais TI relacionada com Hp em casos de trombocitopenia moderada (valores de plaquetas superiores a $30 \times 10^9/L$) do que na trombocitopenia severa (valores inferiores a $30 \times 10^9/L$). No nosso estudo, fizemos uma análise estatística semelhante utilizando pontos de corte diferentes, uma vez que apenas um dos doentes incluídos tinha registo inicial de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$. Ao contrário do estudo anteriormente mencionado, os nossos doentes com trombocitopenia mais marcada (com valores inferiores a $50 \times 10^9/L$ no registo inicial de plaquetas), tiveram maior percentagem de resposta em relação aos doentes com valores superiores a $50 \times 10^9/L$. Também se verificou uma maior percentagem de resposta nos doentes com valores inferiores a $75 \times 10^9/L$ no registo inicial de plaquetas em relação aos doentes com valores superiores a $75 \times 10^9/L$. Contudo, tal não nos permite inferir qualquer conclusão pois, além dos pontos de corte utilizados serem diferentes, as diferenças obtidas no nosso estudo não assumiram significado estatístico.

O género, os hábitos medicamentosos, os hábitos tabágicos ou o esquema terapêutico utilizado não foram variáveis preditivas de resposta na contagem de plaquetas à erradicação

de Hp na população analisada. Outros estudos também não mostraram influência do género na resposta obtida. [15] [16]

Este é o primeiro estudo dirigido no sentido de perceber a eficácia da erradicação de Hp no tratamento de TI-Hp+ na população da região Centro de Portugal. O trabalho demonstrou uma relação significativa entre a erradicação bem-sucedida e o aumento na contagem de plaquetas nesta população.

O trabalho apresentou limitações inerentes a um estudo retrospectivo, faltando o elemento experimental de randomização e dados pormenorizados da evolução clínica de todos os doentes. Além disso, a amostra da população reunida foi pequena. No entanto, a certeza de seleção de doentes com TI foi grande, uma vez que as causas secundárias de trombocitopenia foram procuradas exaustivamente em cada um dos casos. Não é possível garantir que o aumento da contagem das plaquetas se deva inteiramente à erradicação de Hp, sendo necessário considerar a possibilidade de remissão espontânea da trombocitopenia ou um efeito secundário dos fármacos ministrados. Para confirmar este facto seria necessário incluir um grupo controlo que, embora sem presença da infeção por Hp, fosse submetido a terapêutica com a combinação de IBP e antibióticos. Tal ensaio poderia ser eticamente questionável, e uma alternativa consistiria em incluir doentes com infeção Hp que não erradicaram após tratamento específico, e que não realizaram tratamentos adicionais nos 6 meses subsequentes. Tal também é difícil de concretizar pois, após falência da primeira tentativa de tratamento é habitual implementar um segundo esquema terapêutico.

Conclusão

Uma amostra significativa de doentes da região Centro de Portugal com trombocitopenia imune e infeção por *Helicobacter pylori* concomitante teve um aumento importante de plaquetas em resposta à erradicação desta bactéria. Assim, recomenda-se a deteção e erradicação de *Helicobacter pylori* como parte integrante da terapêutica nesta população.

O género, os hábitos tabágicos e os hábitos medicamentosos não foram variáveis preditivas de resposta na população analisada.

Agradecimentos

Deixo umas palavras de profundo e sentido reconhecimento ao meu orientador, **Professor Doutor Nuno Almeida**. Obrigada por ter despertado o meu interesse na área de gastroenterologia através da mestria com que nos ensinava nas suas aulas, e pela sugestão do tema desta tese. É uma grande inspiração a nível científico e académico. Agradeço o acompanhamento e a disponibilidade constantes, assim como todos os conselhos e orientações para a elaboração deste trabalho.

Guiou-me com o seu vasto saber, espírito crítico, exigência e rigor num processo de aprendizagem que irá ter impacto na minha futura vida profissional.

Fico grata pela confiança que em mim depositou e também pelo sentido de responsabilidade que me inculuiu, em todas as fases do trabalho.

Agradeço ao meu coorientador, **Doutor David Perdigoto**, pelo contributo essencial que teve neste estudo e pelo apoio na análise estatística. Muito obrigada pelo profissionalismo e total disponibilidade, pela motivação, diálogo, opiniões, e pela colaboração no solucionar de dúvidas e dificuldades que foram surgindo ao longo do trabalho.

A ambos reitero a minha profunda gratidão por me terem ajudado a alcançar os meus objetivos.

Referências

- [1] P. Malfertheiner, F. Megraud, C. A. O'Morain e et al, "Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report," *Gut*, vol. 66, pp. 6-30, 2017.
- [2] C. Neunert, W. Lim, M. Crowther e et al, "The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia," *Blood*, vol. 117, pp. 4190-4207, 21 Abril 2011.
- [3] D. Provan, R. Stasi, A. C. Newland e et al, "International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia," *Blood*, vol. 115, pp. 168-186, 14 Janeiro 2010.
- [4] M. Franchini, M. Cruciani, C. Mengoli, G. Pizzolo e et al, "Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 60, pp. 237-246, 7 Junho 2007.
- [5] S. C. Jackson, P. Beck, A. G. Buret, P. M. O'Connor e et al, "Long term platelet responses to Helicobacter pylori eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura," *International Journal of Hematology*, vol. 88, pp. 212-218, 2008.
- [6] R. Stasi, A. Sarpatwari, J. B. Segal, J. Osborn e et al, "Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a

- systematic review,” *Blood*, vol. 113, pp. 1231-1240, 5 February 2009.
- [7] D. M. Arnold, A. Bernotas, I. Nazi, R. Stasi e et al, “Platelet count response to H.pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: a systematic review,” *Haematologica*, vol. 94, pp. 850-856, 2009.
- [8] J. A. Reese, X. Li, M. Hauben e et al, “Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods,” *Blood*, vol. 116, pp. 2127-2133, 23 Setembro 2010.
- [9] F. Rodeghiero, R. Stasi, T. Gernsheimer e et al, “Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group,” *Blood*, vol. 113, pp. 2386-2393, 12 Março 2009.
- [10] A. Gasbarrini, F. Franceschi, . R. Tartaglione, . R. Landolfi e et al, “Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*,” *The Lancet*, vol. 352, p. 878, 12 Setembro 1998.
- [11] N. Rostami, M. Keshtkar-Jahromi, M. Rahnavardi e et al, “Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial,” *American Journal of Hematology*, vol. 83, nº 5, pp. 376-381, Maio 2008.
- [12] I. Jarque, R. Andreu, I. Llopis e et al, “Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura,” *British Journal of Haematology*, vol. 115, nº 4, pp. 1002-1003, Dezembro 2001.

- [13] E. Ahn, M. Tiede, W. Jy e et al, "Platelet Activation in Helicobacter pylori-Associated Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Eradication Reduces Platelet Activation but Seldom Improves Platelet Counts," *Acta Haematol*, vol. 116, pp. 19-24, Junho 2006.
- [14] R. Estrada-Gómez, I. Parra-Ortega, C. Martínez-Barreda e et al, "Helicobacter pylori infection and thrombocytopenia: a single-institution experience in Mexico.," *Revista de investigación clínica*, vol. 59, pp. 112-115, Março 2007.
- [15] H. Kim, W.-S. Lee, K.-H. Lee e et al, "Efficacy of Helicobacter pylori eradication for the 1st line treatment of immune thrombocytopenia patients with moderate thrombocytopenia," *Annals of Hematology*, vol. 94, nº 5, pp. 739-746, Maio 2015.
- [16] J. J. Hwang, D. H. Lee, H. Yoon e et al, "The Effects of Helicobacter pylori Eradication Therapy for Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura," *Gut and Liver*, vol. 10, nº 3, pp. 356-361, 3 Maio 2016.