



## A BIOFOTÔNICA E A ATIVIDADE MITOCONDRIAL DE MEGACARIÓCITOS EM CASOS DE TROMBOCITOPENIA IMUNE PRIMÁRIA

NÁTHANIE SILVA REGO

### RESUMO

A trombocitopenia imune (TPI) primária é um distúrbio hemorrágico adquirido autoimune que é caracterizado por contagem de plaquetas anormalmente baixas com ausência de qualquer outra causa inicial ou subjacente. A perda da tolerância imunológica faz com que linfócitos T autorreativos contra glicoproteínas membranares plaquetárias estimule os linfócitos B clonais a produzirem autoanticorpos, combinado com a ação citotóxica de linfócitos T CD8+ e atividade prejudicada dos linfócitos T reguladores CD4+ e CD25+. O estresse mitocondrial nos megacariócitos causado pela presença de autoanticorpos anti-CD41 (complexo GPIIb/IIIa) pode induzir maior atividade de enzimas apoptóticas e alterações ultraestruturais com impacto negativo direto na trombopoiese. O objetivo deste trabalho é apresentar a importância da efetiva atividade mitocondrial de megacariócitos na TPI primária e como a biofotônica (aplicação de luz por meio de LED ou laser com dosimetria delimitada capaz de estimular, inibir ou induzir um processo fotoquímico) pode contribuir para melhora desta condição. O estudo foi realizado a partir da revisão sistemática da literatura por meio de pesquisa bibliográfica. Os resultados apontam que estudos na área de biofotônica podem auxiliar na melhora da plaquetopenia induzida por autoanticorpos produzidos na TPI através da ação na cadeia respiratória mitocondrial e redução da atividade apoptótica, revertendo a ação negativa da opsonização destas células e promovendo um aumento na produção e contagem de plaquetas circulantes. Concluímos que o estudo da luz pode ser uma alternativa econômica, eficaz, segura, indolor, não invasiva e independente de doadores para melhora da qualidade de vida de pacientes com esta condição.

**Palavras-chave:** Hematologia; Trombopoiese; Plaquetopenia.

### 1. INTRODUÇÃO

A trombocitopenia imune (TPI) primária é um distúrbio hemorrágico adquirido causado por autoanticorpos majoritariamente de classe IgG contra as plaquetas e megacariócitos, causando um aumento na destruição plaquetária e diminuição da trombopoiese. Esta condição afeta predominantemente adultos, havendo sua remissão completa espontânea em menos de 10% dos casos e em 75% dos casos essa remissão pode levar aproximadamente cinco anos. Em 80% dos casos, temos a trombocitopenia imune primária e apenas 20% secundária (causada por alguma condição subjacente). Em crianças, essa condição geralmente é associada à presença de um antígeno viral e é aguda transitória, melhorando em semanas. Indivíduos do sexo feminino com idade entre 15 e 40 anos são mais pré-dispostos à TPI, sendo que após os 65 anos ambos

os sexos são afetados igualmente. Estima-se que haja de 20 a 50 mil casos atualmente no Brasil (Kuther; Dj, 2021).

As plaquetas são fragmentos celulares anucleados com variedade de organelas em seu citoplasma e está envolvida na manutenção da hemostasia, processo inflamatório e cicatrização de feridas. Estão localizadas principalmente na periferia dos vasos sanguíneos e possuem formatos discoides. A contagem normal de plaquetas no sangue é de 150.000 a 450.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, sendo considerado plaquetopenia quando a contagem é abaixo de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Seu tempo de vida na corrente sanguínea é de oito a dez dias, sendo marcada, destruída e retirada da circulação após este tempo pelos macrófagos, principalmente no baço e fígado (Szalai; LaRue; Watson, 2006).

O processo de formação das plaquetas envolve a megacariocitopoiese onde, a partir da mediação do hormônio glicoproteico trombopoietina (TPO), a célula progenitora de linhagem mieloide é diferenciada em megacarioblasto culminando na produção de megacariócitos maduros, que são responsáveis por projeções citoplasmáticas longas e ramificadas (proplaquetas) que darão origem às plaquetas. De acordo com a literatura, cada megacariócito pode originar 10.000 plaquetas, dependendo de seu tamanho (Patel; Hartwig; Jr, 2010).

As glicoproteínas estruturais de membrana, como GpIIb/IIIa (CD41 e CD61), já são encontradas nos megacariócitos e são importantes para efetiva função de adesão e agregação de plaquetas, atuando como receptor de fibrinogênio, fibronectina e fator von Willebrand, por exemplo. Estas glicoproteínas são os principais alvos de autoanticorpos na TPI, culminando em uma produção suprimida de plaquetas e destruição imunomediada acelerada de seus precursores (Stasi; Roberto, 2011).

A partir da plaquetopenia gerada por este mecanismo autoimune, alguns casos de TPI podem levar ao aparecimento de sintomas como petéquias, equimose, púrpura, sangramento espontâneo de mucosas e, em casos mais graves, sangramento gastrointestinal e cerebral. O tratamento é recomendado em casos de pacientes que tenham menos de 20.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> ou abaixo de 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> havendo sangramento (Szalai; LaRue; Watson, 2006; Brasil, 2019).

Pacientes com TPI primária podem ter sua qualidade de vida afetada considerando o risco de hemorragias principalmente na prática de atividades físicas, restrição para o uso de alguns imunizantes e medicamentos, alta imunossupressão e suas consequências, entre outros (McKenzie; Christopher, et al, 2013).

O objetivo desta revisão sistemática bibliográfica é apresentar como a aplicação da biofotônica pode ser uma alternativa vantajosa em diversos aspectos para melhora da qualidade de vida de pacientes com esta condição.

## 2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura por meio de pesquisa bibliográfica utilizando artigos nacionais e internacionais, disponíveis online em texto completo. A seguir estão descritas as fontes que forneceram as informações relacionadas ao tema proposto: artigos científicos sobre a temática foram acessados nas bases de dados Scielo, PubMed, Ministério da Saúde e revistas de publicações científicas digitais como Blood, Revista Brasileira de Anestesiologia, British Journal of Haematology e American Society of Hematology. Estes foram publicados entre 2004 e 2024. Os seguintes descritores foram utilizados: anticorpos plaquetários, trombocitopenia imune, biofotônica e trombopoiese.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pesquisas recentes demonstram que a aplicação da fotobiomodulação pode corrigir os efeitos negativos causados em plaquetas e megacariócitos dados pela presença de autoanticorpos ligados à sua membrana. A aplicação da luz por uma matriz de LED infravermelhos próximos a 830 nm (irradiância média 20 mW/cm<sup>2</sup>, densidade de energia 36 J/cm<sup>2</sup>) em camundongos com TPI primária induzida foi capaz de preservar a função mitocondrial destas células, aumentar a síntese de ATP, inibir a apoptose plaquetária, dobrar o número de plaquetas produzidas a partir do megacariócito, melhorar a biogênese plaquetária e reverter a inibição causada por anticorpos na diferenciação celular (Yang; Jingke, et al, 2016).

A maturação e a efetiva funcionalidade das plaquetas estão relacionadas proporcionalmente com o nível de produção de ATP mitocondrial dos megacariócitos (Yang; Jingke, et al, 2016).

Ressaltando que quanto mais grave a trombocitopenia, maior é a megacariopoiese, o que traria um efeito proeminente da fotobiomodulação (Schulze; Harald, et al, 2006). Atualmente, os tratamentos disponíveis para TPI em primeira linha são os corticosteroides e administração de imunoglobulina intravenosa (IVIG). Em segunda linha, temos a administração de anticorpos contra células B, agonistas de receptores de trombopoietina (TPO-RA) e inibidores da tirosina quinase (ITQ) do baço, além da esplenectomia que é indicada em casos delimitados. Porém, todos esses tratamentos contam com diversos efeitos adversos possíveis, além de considerarmos que o preço dos medicamentos utilizados é de alto custo e casos mais graves precisam ser tratados com transfusões sanguíneas, expondo o paciente a riscos transfusionais adversos e baixa disponibilidade de hemocomponentes (Souza; Silva; Santos, 2024).

Através da fotobiomodulação temos uma abordagem terapêutica simples, segura, indolor, não invasiva, independente de doadores e econômica para pacientes com TPI primária (Felician; Márcia, et al, 2023).

### 4. CONCLUSÃO

A partir do efeito da fotobiomodulação em megacariócitos marcados com autoanticorpos anti-CD41 mediados pela melhora da ativação do citocromo c oxidase na cadeia respiratória mitocondrial e a atenuação da atividade apoptótica induzida pela caspase-3, apresentamos uma abordagem terapêutica alternativa promissora em relação aos tratamentos disponíveis. Ainda temos possíveis limitações em relação ao tema pois o nível de evidência é baixo devido à escassez de estudos bem delineados. Esperamos, com esta revisão, contribuir para futuros estudos nas áreas de hematologia e biofotônica e para melhora da qualidade de vida de pacientes com TPI.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Portaria Conjunta nº 9, de 31 de julho de 2019. Brasília, 2019.

FELICIAN, M.C.P. BELOTTO, R.; TARDIVO, J. P.; BAPTISTA, M. S.; MARTINS, W. K. Photobiomodulation: Cellular, molecular, and clinical aspects. **J Photochem Photobiol**, v. 17, Jul. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jpap.2023.100197>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666469023000386#section-citedby>. Acesso em: 14 set. 2024.

KUTER, DJ. The treatment of immune thrombocytopenia (ITP)—focus on thrombopoietin receptor agonists. **Ann Blood**, Massachusetts, v. 6, p. 7, Dez. 2021. DOI 10.21037/aob-21-23. Disponível em: <https://aob.amegroups.org/article/view/6335/html>. Acesso em: 12 ago. 2024.

MCKENZIE, C. G. J.; GUO, L.; FREEDMAN, J.; SEMPLE, J. W. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). **Br J Haematol**, v. 163, p. 10-23, Out. 2013. DOI <https://doi.org/10.1111/bjh.12480>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.12480?sid=nlm%3Apubmed>. Acesso em: 18 out. 2024.

PATEL, S.R.; HARTWIG, J.H.; JR, J. E. I. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. **J Clin Invest**, v. 115, p. 3348-3354, Dez. 2005. DOI 10.1172/JCI26891. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/26891>. Acesso em: 15 ago. 2024.

SCHULZE, H; KORPAL, M.; HUROV; J.; KIM, S.; ZHANG, J.; CANTLEY, L.C.; GRAF, T.; SHIVDASANI, R.A. Characterization of the megakaryocyte demarcation membrane system and its role in thrombopoiesis. **Blood**, v. 107, p. 3868-3875, Mai. 2006. DOI 10.1182/blood-2005-07-2755. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/107/10/3868/109823/Characterization-of-themegakaryocyte-demarcation>. Acesso em: 19 out. 2024.

SOUZA, V.B.; SILVA, D. R. C. F.; SANTOS, M. D. D. Tratamento da trombocitopenia imune primária em adultos: uma revisão de literatura. **Rev Bras Pesq Saúde**, v. 26, p. 122-128, Abr. 2024. DOI [https://doi.org/10.47456/rbps.v26isupl\\_1.44404](https://doi.org/10.47456/rbps.v26isupl_1.44404). Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/44404>. Acesso em: 24 ago. 2024.

STASI, Roberto. Pathophysiology and therapeutic options in primary imune thrombocytopenia. **Blood Transfus**, v. 9, p. 262-273, Jul. 2011. DOI 10.2450/2010.0080-10. Disponível em: [https://www.bloodtransfusion.it/public/pre2018archives/2011/BloodTransfus2011\\_Vo1\\_9\\_Issue\\_3\\_262\\_273\\_080-10.pdf](https://www.bloodtransfusion.it/public/pre2018archives/2011/BloodTransfus2011_Vo1_9_Issue_3_262_273_080-10.pdf). Acesso em: 22 ago. 2024.

SZALAI, G.; LARUE, A.C.; WATSON, D.K. Molecular mechanisms of megakaryopoiesis. **Cell Mol Life Sci**, v. 63, p. 2460–2476, Nov. 2006. DOI 10.1007/s00018-006-6190-8. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11136211/>. Acesso em: 12 ago. 2024.

YANG, J.; ZHANG, Q.; PEIYU, L.; DONG, T.; WU, M. Low-level light treatment ameliorates immune thrombocytopenia. **Sci Rep**, v. 6, Nov. 2016. DOI <https://doi.org/10.1038/srep38238>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep38238>. Acesso em: 02 set. 2024.