

IVY NOHEMY BLANDÓN TINOCO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS
PACIENTES COM TROMBOCITOPENIA IMUNE NA FUNDAÇÃO
HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO
AMAZONAS DE 2012 A 2019.**

MANAUS

2021

IVY NOHEMY BLANDÓN TINOCO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS
PACIENTES COM TROMBOCITOPENIA IMUNE NA FUNDAÇÃO
HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO
AMAZONAS DE 2012 A 2019.**

Projeto de defesa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas, em convênio com a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Hematologia.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Abrahim Fraiji

Coorientadora: Profa. Dra. Sônia Rejane de Senna Frantz

MANAUS

2021

A Deus, por ter me dado a vida. A minha família e meu namorado, por todo o amor, carinho, compreensão e incentivo, nos momentos de angústias e preocupação, pela ausência durante a realização deste trabalho. A todas as pessoas que sempre estiveram comigo e me apoiaram. Dedico-lhes essa conquista.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, a quem devo tudo o que sou e tenho.

A minha família, pela confiança e apoio, por sempre estarem me incentivando a nunca desistir dos meus sonhos e objetivos; mesmo distantes sempre estiveram comigo desde o início desta jornada dando-me força para nunca desistir e correr atrás sempre.

Ao meu orientador Prof. Dr. Nelson Abrahim Fraiji, e coorientadora: Profa. Dra. Sônia Rejane de Senna Frantz, pela dedicação neste trabalho tendo grande paciência, brindando todos seus conhecimentos e tempo, para que este seja exitoso.

Aos professores, responsáveis e colaboradores do Curso de Pós-graduação em Ciências aplicadas à Hematologia, e do HEMOAM, por seus ensinamentos, conhecimentos e dedicações, a todos os estudantes. Por sempre estarem dispostos a me ajudar, dando o seu máximo, formando-me com firmeza, amor e dedicação. Aprendizado que levarei para toda a vida e profissão, pois se esforçam muito para formar uma ótima profissional, além de ter tido tanta compreensão com minhas dificuldades.

À Universidade do Estado do Amazonas (UEA) pela oportunidade de ingressar no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia e contribuir com a minha formação profissional.

À Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM), pelo concedimento da bolsa como apoio financeiro durante o período do mestrado.

A todos os funcionários do HEMOAM, pois sempre dedicaram o seu tempo para nos ajudar, no setor do SAME e SPP com a procura dos prontuários médicos, no setor da estatística a Bárbara Cavalcante por tudo o apoio brindado na análise e concretização dos resultados e no setor do CPD pela ajuda com as pesquisas dos números de prontuários a serem investigados.

Aos usuários do HEMOAM por todos os ensinamentos, obtidos durante o estágio nesta Instituição.

As estudantes do PAEC (Programa de Alianças para Educação e Capacitação), por toda a ajuda brindada na coleta dos dados e todo o tempo empregado na mesma.

A todas as pessoas que contribuíram para a realização deste projeto. Muito obrigada!

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

B642c Blandón Tinoco, Ivy Nohemy

Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com trombocitopenia imune na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas de 2012 a 2019. / Ivy Nohemy Blandón Tinoco. Manaus: [s.n], 2021.

89 f.: color.; 21 cm.

Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia - PPGH. - Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2021.

Inclui bibliografia

Orientador: Prof. Dr: Fraiji, Nelson Abrahim

Coorientador: Profa. Dra: Frantz, Sônia Rejane de Senna

1. Trombocitopenias. 2. Trombocitopenia imune. 3. Clínica. 4. Epidemiologia. I. Prof. Dr: Fraiji, Nelson Abrahim (Orient.). II. Profa. Dra: Frantz, Sônia Rejane de Senna (Coorient.). III. Universidade do Estado do Amazonas. IV. Título.

Elaborado por Jeane Macelino Galves - CRB-11/463

FOLHA DE JULGAMENTO



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À HEMATOLOGIA
PPGH-JEA/HEMOAM



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 03/2021

1
2
3 Ao vigésimo oitavo dias do mês de julho do ano de 2021, às 14h00, realizou-se
4 remotamente, via plataforma Google Meet, a Defesa de Dissertação de Mestrado da
5 discente **Ivy Nohemy Blandón Tinoco**, sob o título "**Características Clínicas e**
6 **Epidemiológicas dos Pacientes com Púrpura Trombocitopênica Imunológica na**
7 **Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas de 2012 a 2019**",
8 tendo como orientador o Prof. Dr. **Nelson Abraham Fraiji**, e coorientadora a Profa. Dra.
9 **Sonia Rejane de Senna Frantz**, segundo encaminhamento da Profa. Dra. Andréa
10 Monteiro Tarragô, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas
11 à Hematologia e de acordo com os registros constantes na Secretaria Geral da
12 Universidade do Estado do Amazonas, a Banca julgadora foi composta pelos seguintes
13 componentes, que deram o parecer final sobre a Defesa, tendo sido atribuído à aluna o
14 conceito discriminado no parecer da referida Comissão.

15

Membros	Parecer	Assinatura
Profa. Dra. Leny Nascimento da Motta Passos (HEMOAM) - Presidente	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: CPF: <u>034.842.462-00</u>
Prof. Dr. Erich Vinícius de Paula (UNICAMP) - Membro Interno	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: CPF: <u>958.766.006-44</u>
Prof. Dr. Allyson Guimarães da Costa (UFAM/HEMOAM) - Membro Interno	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: CPF: <u>887.165.032-87</u>

16

17 O parecer final da Defesa de Dissertação foi :

18

19

20

21

22

23

24

25

26

Aprovado

Não Aprovado

Presidente da Banca Examinadora

RESUMO

A trombocitopenia imune (PTI) é definida a partir de uma contagem de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ mediada por destruição imunológica e sem associação com patologia reconhecível. Em relação com as fases da doença, classifica-se em “recente diagnóstico”, “persistente” e “crônica”. As manifestações clínicas são variáveis, desde um quadro assintomático até ocorrência de hemorragia intracraniana. Na maioria das crianças a recuperação é espontânea, quanto que nos adultos é crônica. A resposta ao tratamento é variável e / ou limitado. O presente estudo objetiva conhecer as características clínico-epidemiológicas dos pacientes portadores de PTI atendidos na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM. **Método:** Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo dos casos de PTI tratados no período de 2012 a 2019 na Fundação HEMOAM. A coleta de dados foi realizada nos prontuários de todos os pacientes que tiveram diagnóstico de PTI com contagem plaquetária $<100 \times 10^9/L$ no hemograma e que foram encaminhados pela primeira vez por trombocitopenia isolada ao serviço. **Resultados:** A amostra foi composta por 621 prontuários de pacientes, 58,78% adultos e 41,22% crianças. A maioria do gênero feminino (61,19%), raça parda (59,74%), faixa etária de 17 a 30 anos em adultos e de 1 a 4 anos em crianças. A classificação da PTI em relação a etiologia identificou 34,3% de PTI primária e 65,7% de PTI secundária. A principal causa das PTIs secundárias foi a infecção de vias respiratórias superiores (17,4%). Em relação a PTI primária, foi identificado 31% de recente diagnóstico, 28% persistente e 41% crônica. A média da contagem plaquetária dos pacientes foi de $33 \times 10^9/L$ e naqueles com episódios de sangramento grave, $9 \times 10^9/L$. Episódios de sangramento grave ocorreram em 8,4% dos pacientes: 1,9% epistaxis, 1% sangramento digestivo, 0,9% acidente cerebral vascular. Após a primeira avaliação, 56% dos pacientes usaram corticoide como tratamento de primeira linha, 65% deles responderam positivamente, 30% tornaram-se dependentes do corticoide. A esplenectomia realizou-se em 5,1% dos pacientes, 91% deles tiveram resposta favorável. Episódios de recaída ocorreram em 13% dos pacientes. **Conclusão:** A maioria dos casos de trombocitopenia encaminhados para tratamento na instituição, foram de PTI secundária e muitos deles foram referenciados ao especialista para acompanhamento da doença de base. Os casos de PTI primária foram acompanhados e tratados na fundação HEMOAM. O tratamento de primeira linha foi empregado com muita frequência, facilidade e sem dificuldade quanto ao acesso; no entanto, o tratamento de segunda linha foi empregado poucas vezes indicando a indisponibilidade para os pacientes que tornam-se persistentes ou crônicos.

Palavras-chaves: trombocitopenias, trombocitopenia imunológica, clínica, epidemiologia.

ABSTRACT

Immune thrombocytopenia (ITP) is defined as a platelet count $<100 \times 10^9 / L$ mediated by immune destruction and without association with recognizable pathology. In relation to the disease's phases, it's classified as "newly diagnosed", "persistent" and "chronic" ITP. Clinical manifestations are variable, from an asymptomatic condition to intracranial hemorrhage. In most children, recovery is spontaneous, while in adults it is chronic. Response to treatment is variable and / or limited. The objective of this study is to know the clinical and epidemiological characteristics of patients with ITP treated at the Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM. **Method:** A descriptive and retrospective study of ITP cases treated from 2012 to 2019 realized at the HEMOAM Foundation. Data collection was carried out in the medical records of patients ITP's diagnosed with platelet counts $<100 \times 10^9 / L$ in the hemogram and who were referred to the first time to the hematology service due to isolated thrombocytopenia. **Results:** The sample consisted of 621 patient records, 58.78% adults and 41.22% children. The majority were women (61.19%), mixed race (59.74%), aged group from 17 to 30 years in adults and from 1 to 4 years in children. The ITP classification in relation to etiology identified 34.3% of primary ITP and 65.7% of secondary ITP. The main cause of secondary ITP was upper respiratory tract infection (17.4%). In relation to primary ITP were identified 31% of newly diagnosed ITP, 28% persistent ITP and 41% chronic ITP. The mean platelet count of patients was $31 \times 10^9 / L$ and in those with severe bleeding episodes was $12 \times 10^9 / L$. Severe bleeding episodes occurred in 8,4% of the patients (1.9% had epistaxis, 1% digestive bleeding, 0.9% stroke). After the first evaluation, 56% of the patients used corticosteroids as first-line treatment, 65% of them responded positively, 30% became dependent on corticosteroids. Splenectomy was performed in 5.1% of patients, 91% of them had a favorable response. Relapse episodes occurred in 13% of patients. **Conclusion:** Most cases of thrombocytopenia referred for treatment at the institution were secondary ITPs and many of them were subsequently remitted to the specialist who for follow-up disease's base. Primary ITP cases were monitored and treated at the HEMOAM foundation. First-line treatment was used very frequently, easily and without difficulty in terms of access; however, second-line treatment was rarely used, indicating unavailability for patients who become persistent or chronic.

Keywords: thrombocytopenia, immunological thrombocytopenia, clinic, epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Hematopoiese.....	18
Figura 2. Representação esquemática da organização ultraestrutural das plaquetas.....	20
Figura 3. Apoptose dos megacariócitos e plaquetas.....	23
Figura 4. Fisiopatologia da trombocitopenia imune.....	31
Figura 5. Morfologia de megacariócitos na PTI.....	32
Figura 6. Identificação da amostra do estudo.....	45
Figura 7. Distribuição dos pacientes com PTI procedentes do interior do Amazonas.....	50

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Número de casos de PTI distribuído por ano.....	51
Gráfico 2. Primeiras cinco causas de diagnósticos das PTI secundárias.....	53
Gráfico 3: Incidência da Dengue no Estado do Amazonas, de 2011 a 2019.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Causas de trombocitopenia.....	25
Tabela 2. Termos e definições do IWG 2009 sobre PTI.....	26
Tabela 3. Graus de sangramento de acordo com os critérios comuns de terminologia do Instituto Nacional do Câncer (NCI).....	27
Tabela 4. Diferenças epidemiológicas da PTI na infância e no adulto.....	29
Tabela 5. Principais procedimentos na avaliação inicial do paciente com trombocitopenia.....	33
Tabela 6. Esquemas de tratamento em pacientes com PTI.....	36
Tabela 7. Distribuição das informações sociodemográficas dos pacientes com PTI.....	49
Tabela 8. Distribuição da etiologia da PTI segundo o gênero, idade e faixa etária.....	52
Tabela 9. Distribuição das causas secundárias dos pacientes com PTI.....	52
Tabela 10. Classificação da PTI primária de acordo com as fases da doença, gênero e idade.....	54
Tabela 11. Contagem inicial de plaquetas na PTI primária, segundo as fases da doença.....	54
Tabela 12. Sangramentos graves apresentados pelos pacientes com PTI Primária.....	55
Tabela 13. Resultado da conduta terapêutica de primeira linha na PTI primária, segundo o tempo de evolução.....	57
Tabela 14. Dados referentes ao tratamento de segunda linha utilizados na PTI primária.....	57
Tabela 15 - Resultados do tratamento realizados nos casos em que ocorreu recaída.....	58
Tabela 16. Descrição dos pacientes que realizaram esplenectomia.....	58
Tabela 17. Análise do tempo de acompanhamento das PTI primárias.....	59

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

>	Maior que
<	Menor que
≥	Maior ou igual que
≤	Menor ou igual que
%	Percentagem
ADP:	Adenosína difosfato
ALT:	Alanino aminotransferase
AMO:	Aspirado de medula óssea
anti-HCV:	Anticorpo contra o vírus da hepatite C (do inglês, <i>antibody hepatitis C virus</i>)
anti-Tg:	Anti-tiroglobulina
anti-TPO:	Anti-tiroperoxidase
ASH:	Sociedade Americana de Hematologia (do inglês, <i>American Society of Hematology</i>).
AST:	Aspartato aminotransferase
cel/μL:	Células por microlitro
cel/L:	Células por litro
CEP:	Comitê de Ética em Pesquisa
CLEC-2:	Receptor 2 da lectina do tipo C (do inglês, <i>C-type lectin-like receptor 2</i>)
CMV:	Citomegalovirus
EAS:	Elementos anormais do sedimento na urina
EDA:	Endoscopia digestiva alta
EDTA:	Ácido etilenodiaminotetracético (do inglês, <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>)
EPF:	Exame parasitológico de fezes
fl:	Fentolitro
FAN:	Fator antinuclear ou ANA (anticorpo antinuclear)
FAPEAM:	Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado do Amazonas
FasL:	Ligante FAS (do inglês, <i>Fas ligand</i>)

FDA:	Administração de Alimentos e Medicamentos (do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>)
FvW:	Fator de Von Willebrandt
g/dL:	Gramas por decilitro
GP:	Glicoproteína (o inglês, <i>glycoprotein</i>)
GPCR:	Receptor acoplado à proteína G (do inglês, <i>G protein-coupled receptors</i>)
HBs-Ag:	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B (do inglês, <i>hepatitis B virus surface antigen</i>)
HEMOAM:	Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas
HIV:	Vírus de imunodeficiência humana (do inglês, <i>Human Immunodeficit Virus</i>)
HTLV I/II:	Vírus T-linfotrópico humano tipo I / II (do inglês, <i>Human T-lymphotropic virus type I / II</i>)
IBLS:	Escala de sangramento da PTI (do inglês, <i>ITP Bleeding Scale</i>)
ITAM:	Ativação baseado em imunorreceptor de tirosina (do inglês, <i>immunoreceptor tyrosine-based activation motif</i>)
IWG:	Grupo Internacional do Trabalho (do inglês, <i>International Working Group</i>)
LDH:	Lactato desidrogenase
LNH:	Linfoma Não Hodgkin
LLC:	Leucemia Linfocítica Crônica
mRNA:	Ácido ribonucléico mensageiro (do inglês, <i>messenger ribonucleic acid</i>)
MMR:	Sarampo-caxumba-rubéola (do inglês, <i>Measles-Mumps-Rubella</i>)
NCI:	Instituto Nacional do Câncer (do inglês, <i>National Cancer Institute</i>)
PAR:	Receptores ativados por protease (do inglês, <i>Protease-activated receptors</i>)
PAEC:	Programa de Alianças para Educação e Capacitação
PCR:	Proteína C Reativa

PCDP:	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática
PTI:	Trombocitopenia Imune
SAF:	Síndrome de anticorpos antifosfolipídicos
SMD:	Síndrome mielodisplásica
SUS:	Sistema Único de Saúde
TAP:	Tempo de protrombina
T4:	Tiroxina
T3:	Triiodotironina
TSH:	Hormônio estimulante da tireoide (do inglês, <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>)
TTPa:	Tempo de tromboplastina parcial ativado
TPO-RA:	Agonistas do receptor de trombopoietina (do inglês, <i>Thrombopoietin receptor agonists</i>)
TxA₂:	Tromboxano A ₂
VDRL:	Laboratório de pesquisa de doenças venéreas (do inglês, <i>Venereal Disease Research Laboratory</i>)
VEB:	Vírus do Epstein-Barr
VHS:	Velocidade de hemo-sedimentação

SUMÁRIO

1. Introdução	17
2. Revisão da literatura	18
2.1. Hematopoiese	18
2.2. Trombopoiese	18
2.3. Estrutura plaquetária.....	20
2.4. Função plaquetária.....	20
2.5. Vias de ativação plaquetária	21
2.6. Apoptose plaquetária	23
2.7. Definição das trombocitopenias	24
2.8. Causas da trombocitopenia imune	25
2.9. Classificação da trombocitopenia imune	27
2.10. Epidemiologia da trombocitopenia imune.....	29
2.11. Fisiopatologia da púrpura trombocitopênica imunológica	30
2.12. Manifestações clínicas da trombocitopenia imune	33
2.13. Diagnóstico da trombocitopenia imune	34
2.14. Tratamento da trombocitopenia imune.....	35
2.14.1. Tratamento no adulto	35
2.14.2. Tratamento nas crianças.....	40
2.14.3. Tratamento de sangramento grave ou ativo na PTI	41
2.14.4. Tratamento na PTI secundária a outra doença	41
3. Objetivos	42
3.1 Geral	42
3.2 Específicos.....	42
4. Metodologia	43
4.1. Tipo e área de estudo	43
4.2. População do estudo	43
4.2.2. Critérios de inclusão	43
4.2.3. Critérios de exclusão.....	43
4.2.4. Amostra.....	44

4.3. Coleta de dados.....	44
4.4. Análise dos dados	47
4.5. Considerações Éticas	47
5. Resultados	48
5.1. Características sociodemográficas dos pacientes com PTI	48
5.2. Etiologia da PTI.....	50
5.3. Avaliação das PTI Primárias nos diferentes estágios	53
5.4. Evolução clínica em relação aos tratamentos adotados nos pacientes com PTI primária	55
6. Discussão	60
7. Conclusões	68
8. Referência bibliográfica	70
9. Anexos.....	79
Anexo N° 1. Instrumento de coleta de dados.	79
Anexo N° 2. Parecer do CEP.....	83
Anexo N° 3. Causas etiológicas da PTI Secundária.....	88

1. Introdução

A PTI é uma doença adquirida, autoimune, que se caracteriza por uma baixa contagem plaquetária produto da destruição e produção comprometida das mesmas ²³. Apresenta-se com gravidade variável do sangramento, que caracteriza a manifestação clínica. Na investigação diagnóstica, pode ser uma doença primária, isolada ou secundária a outras causas, pelo que o diagnóstico continua sendo de exclusão ^{40, 63}. A PTI tem uma incidência variável, a probabilidade de uma remissão espontânea relaciona-se à idade, quanto mais jovem o doente, maior taxa de remissão apresenta ³³.

O objetivo do tratamento nestes pacientes é levá-los a uma contagem de plaquetas suficientemente alta para prevenir o aparecimento dos episódios de sangramento grave e mantê-los estáveis.

No estado do Amazonas, a Fundação HEMOAM é o serviço de referência para a investigação e tratamento das doenças hematológicas, entre elas os casos de trombocitopenias, portanto, a instituição concentra a maioria dos casos que ocorrem no estado. A população vive numa região tropical em que as doenças infecciosas são muito prevalentes e podem ter papel relevante no desenvolvimento da trombocitopenia imune, além de não ter sido encontrado nenhum estudo que apresente informações clínicas e epidemiológicas sobre os casos de PTI no Amazonas; assim, devido ao desconhecimento do comportamento das PTIs nesta região, conhecer o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com PTI no estado do Amazonas constituirá uma ferramenta importante para favorecer o processo de gestão técnica e administrativa na instituição, além de auxiliar na melhora das condutas de tratamento adotadas e favorecer a identificação de outros recursos diagnóstico e terapêuticos disponíveis, através de um estudo atualizado e específico.

2. Revisão da literatura

2.1. Hematopoiese

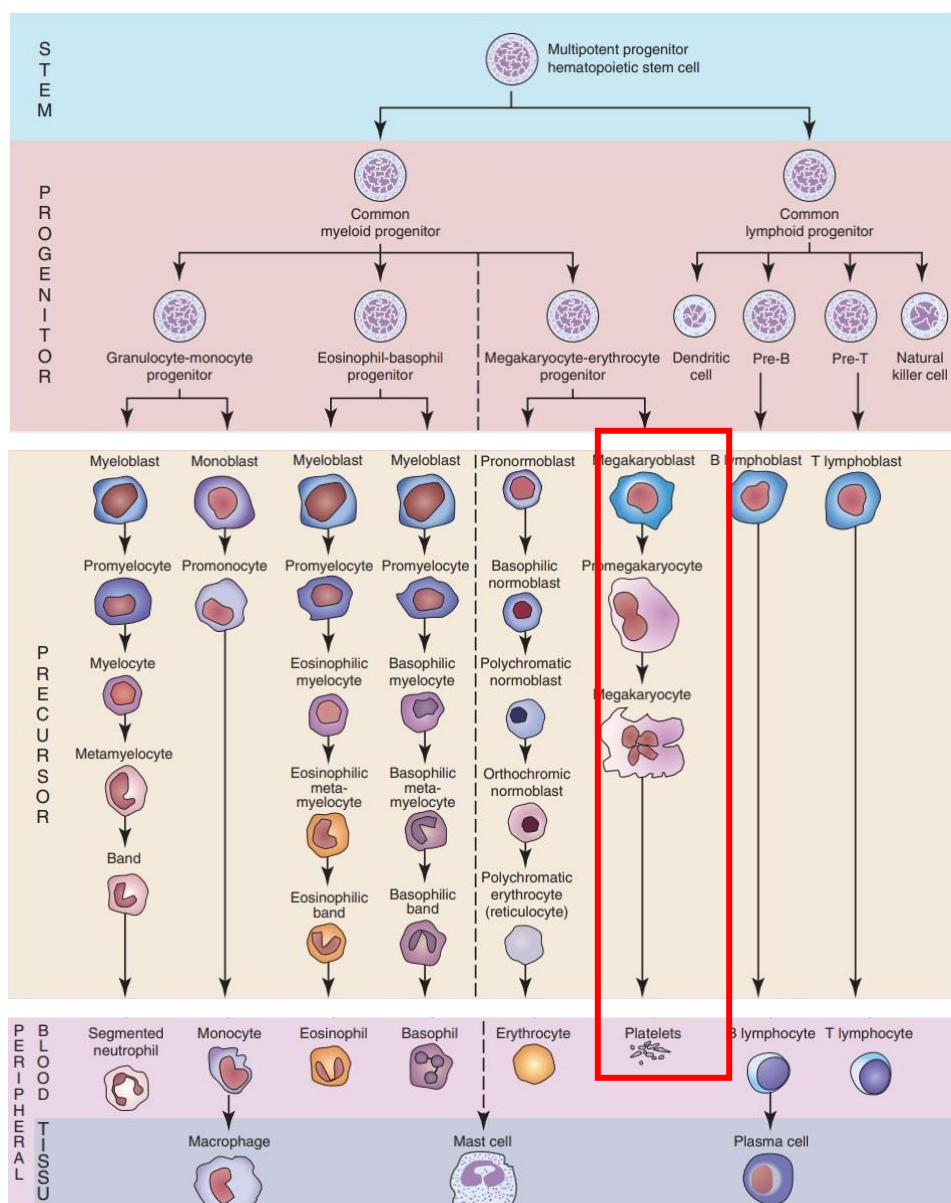
As células sanguíneas derivam de uma célula tronco mãe (progenitora multipotente) que se diferencia em várias linhagens celulares, sob a influência de fatores locais e humorais, através de um processo biológico conhecido como hematopoiese. Dito processo se inicia na célula-tronco que tem a capacidade de proliferar, diferenciar e maturar em resposta aos estímulos dos fatores de crescimento. A partir de uma célula-tronco multipotente diferenciada geram-se dois progenitores mieloides comuns ou dois progenitores linfoides comuns, que continuam mantendo sua capacidade pluripotencial ^{1,2}.

Posterior à proliferação e diferenciação, o progenitor linfoide dará origem a linfócitos B, T, natural killer ou células dendríticas. Por outro lado, o progenitor mielóide se diferenciará em linhagens diferentes (granulócitos, monócitos, eritrócitos e megacariócitos). As células maduras que normalmente encontramos no sangue periférico atravessaram diversos estágios de maturação, processo contínuo e dinâmico que ocorre principalmente na medula óssea do adulto ^{1,2} e pulmão³, para suprir as demandas periféricas (Figura 1).

2.2. Trombopoiese

O mecanismo de formação plaquetária é chamado trombopoiese. A célula tronco diferencia-se até o megacariócito tipo I (megacarioblasto) após estimulação de múltiplas citocinas e fatores de crescimento, embora a trombopoietina seja o regulador chave. O megacariócito, maturará por endomitose, no qual o núcleo vai-se duplicando sem haver divisão celular, até se transformar em uma célula poliploide conhecida como megacariócito tipo III. Um megacariócito maduro pode ter de 2 a 32 lobos, raramente 64 lobos, com citoplasma copioso, abundante, contendo vários tipos de grânulos. Este megacariócito reestrutura seu citoplasma formando projeções através das células endoteliais e após fragmentação citoplasmática, deposita as plaquetas na circulação, ficando somente o núcleo que posteriormente será fagocitado ^{3,4}.

Figura 1. Hematopoiese.



Fonte: Rodak B (2017). Trombopoiese: A célula-tronco hematopoiética progenitora multipotente (Multipotent progenitor hematopoietic stem cell) divide-se em duas células progenitoras mieloides comuns (Common myeloid progenitor), as quais vão se diferenciar em progenitores megacariócitos-eritrócitos (Megakaryocyte-erythrocyte progenitor) que vai gerar os megacarioblastos (megakaryoblast) que maturaram até a fragmentação das plaquetas (platelets).

Cada megacariócito produz aproximadamente 2000 plaquetas, posterior à maturação que dura entre 4-5 dias. Não há reserva medular de plaquetas, uma vez formadas, passam à circulação. Fora da medula, 20-30 % encontra-se no baço e os 70-80 % restantes na corrente sanguínea ¹.

As plaquetas são células pequenas (0,5-3 μm), anucleadas, com formato discoide ou dendrítico, dependendo do estado funcional, em repouso ou ativadas, respectivamente. Após sua fragmentação, elas têm uma vida média de 8-10 dias, sendo eliminadas pelo sistema reticuloendotelial. A produção diária é próxima de 2500 milhões / kg e pode aumentar mais de 10-20 vezes em condições de demanda. Seus níveis normais variam de $150 - 450 \times 10^9/\text{L}$ ^{1, 5}, entretanto, até 2,5% da população pode ter valores normais entre $100 \text{ a } 150 \times 10^9$ plaquetas/L ⁶.

2.3. Estrutura plaquetária

A estrutura da plaqueta pode ser dividida em três zonas ⁷ (Figura 2)

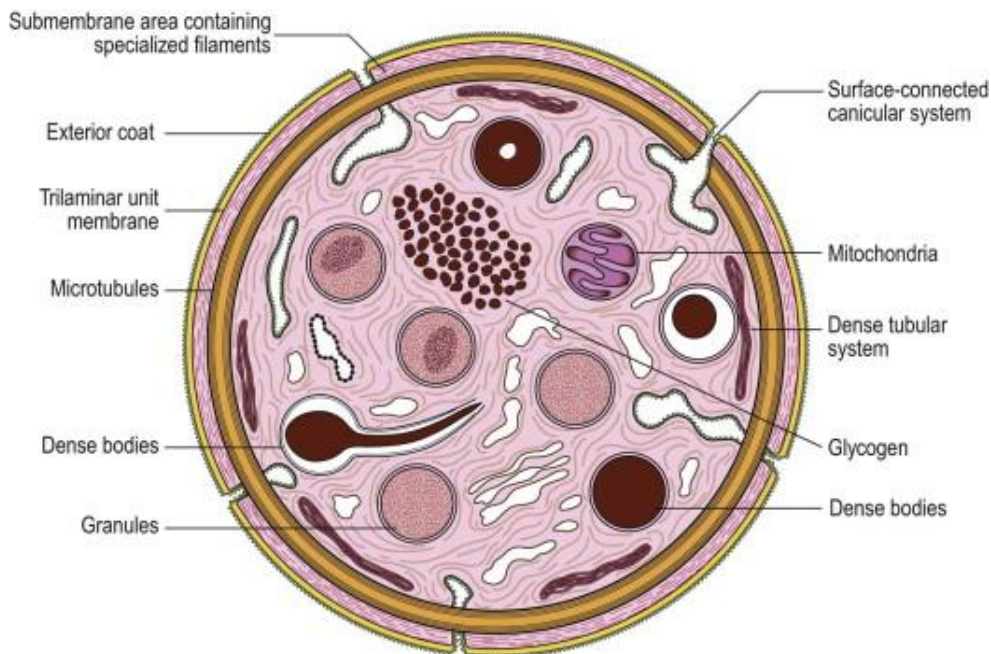
1. A zona periférica, que corresponde à membrana celular, é composta por uma dupla camada de fosfolipídios que contém uma grande variedade de receptores de superfície e moléculas de adesão. Ela invade o interior da célula formando uma intrincada rede de canais o que aumenta sua área de superfície durante a ativação plaquetária, além de ser a que interage com o médio externo.
2. A zona citosol formada pelo citoesqueleto celular, é essencial para a mudança de forma durante a ativação plaquetária que emite pseudópodos, ao tempo que secreta os grânulos e posteriormente contrai o coágulo.
3. A zona das organelas e dos grânulos que contém componentes bioativos que são secretados durante a ativação plaquetária. Elas também possuem mRNA pelo que podem sintetizar uma quantidade limitada de proteínas.

2.4. Função plaquetária

A principal função da plaqueta ocorre na hemostasia ao se ligar rapidamente aos vasos sanguíneos danificados e agregar-se para formar trombos e prevenir o sangramento excessivo. No entanto, as plaquetas também se agregam na placa aterosclerótica no local de ruptura e em células endoteliais lesionadas, promovendo doença aterotrombótica ⁸. Ademais, há evidência

de que as plaquetas mediam atividades inflamatórias e imunomoduladoras na interação intercelular^{2,9}.

Figura 2. Representação esquemática da organização ultraestrutural das plaquetas.



Fonte: Kaushansky K *et al*, (2016). Submembrane area containing specialized filaments: área da submembrana contendo filamentos especializados; Exterior coat: camada exterior; Trilaminar unit membrane: membrana da unidade trilaminar; Microtubules: microtúbulos; Dense bodies: corpos densos; Granules: grânulos; Surface-connected canicular system: Sistema canalicular conectado à superfície; Mitochondria: Mitocôndria; Dense tubular system: sistema tubular denso; Glycogen: glicogênio.

Didaticamente a hemostasia é dividida em hemostasia primária e hemostasia secundária. A hemostasia primária leva à formação do tampão plaquetário e sua principal célula é a plaqueta. A hemostasia secundária leva à formação da fibrina a partir da interação entre os fatores de coagulação, fosfolípidios de membrana e cálcio, o que estabilizará o coágulo após uma série de reações^{7,9}.

2.5. Vias de ativação plaquetária

Num evento hemorrágico, o primeiro evento é a vasoconstrição, seguida de adesão das plaquetas ao colágeno exposto da matriz extracelular do endotélio vascular lesado e para isso necessita de condições de alto cisalhamento, isto leva a formação de uma ponte entre o fator de von willebrand (FvW) - o colágeno e - o complexo do receptor da glicoproteína plaquetária (GP) Ib-IX-V. O colágeno exposto liga-se também aos receptores plaquetários GP Ia / IIa e GP VI fixando fortemente a plaqueta ao endotélio vascular para que possa ser ativada ^{8, 10}. A atividade plaquetária associa-se ao início da cascata da coagulação.

A ativação plaquetária é estimulada pelas moléculas de secreção plaquetária e fatores pró-trombóticos locais, como o fator tecidual. Existem duas vias de ativação principal nas plaquetas. O complexo GP Ib-IX-V, GP VI ou receptor 2 da lectina do tipo C (CLEC-2), são glicoproteínas de membrana expressas exclusivamente em plaquetas e megacariócitos. Acredita-se que a GP VI seja o principal receptor de sinalização envolvido na ativação plaquetária. A ativação por meio da GP VI e CLECL-2 é feita por receptores que contêm a sequência de ativação no imunorreceptor de tirosina (ITAM). Após as interações da GP VI com o colágeno, as plaquetas iniciam uma forte ativação e liberação do conteúdo dos grânulos α e densos, junto com a mudança do seu formato ^{8, 11, 12}.

As substâncias liberadas pelas plaquetas ativadas, como adenosina difosfato (ADP), tromboxano A₂ (TxA₂) e trombina, desencadeiam a ativação plaquetária por meio do receptor acoplado à proteína G (GPCR), isso aumenta a concentração de cálcio citosólico, ativando as vias de sinalização específicas. O ADP liberado pelo endotélio danificado e pelas plaquetas ativadas, atuam nos receptores plaquetários P2Y₁ e P2Y₁₂ GPCR, o que potencializa a ativação plaquetária com liberação de mais ADP ^{2, 8, 13}.

A trombina, forte agonista plaquetário, ativa as plaquetas por meio de receptores ativados por protease (PAR) na superfície das plaquetas via GPCR. O PAR1 ativa a plaqueta humana em baixa concentração de trombina, enquanto o PAR4 requer maior concentração de trombina, pelo que protege em situações de trauma. A epinefrina, prostaglandina E₂ e serotonina também podem utilizar GPCR para potencializar as respostas plaquetárias ¹³.

Todos esses eventos de sinalização plaquetária convergem para a via final comum de ativação do receptor GP IIb / IIIa que se liga ao fibrinogênio ou FvW, levando a agregação plaquetária. Isso promove ainda mais o recrutamento de plaquetas e outras células ao local da lesão vascular, contribuindo com a formação de trombo ^{13, 14}.

A trombina também é responsável pela conversão do fibrinogênio em fibrina que estabilizará o tampão plaquetário ⁸.

2.6. Apoptose plaquetária

Uma célula saudável tem proteínas pró-sobrevivência (BCL2, BCL-XL, BCL2L2, MCL1 e BCL2A1) que restringem a atividade das proteínas pré-morte (BAK, BAX, BH3, BID, BIM, BAD, FAS) ¹⁵. O estresse ativa as proteínas BH3, que sobrecarregam as proteínas pró-sobrevivência, ativando assim as pré-morte.

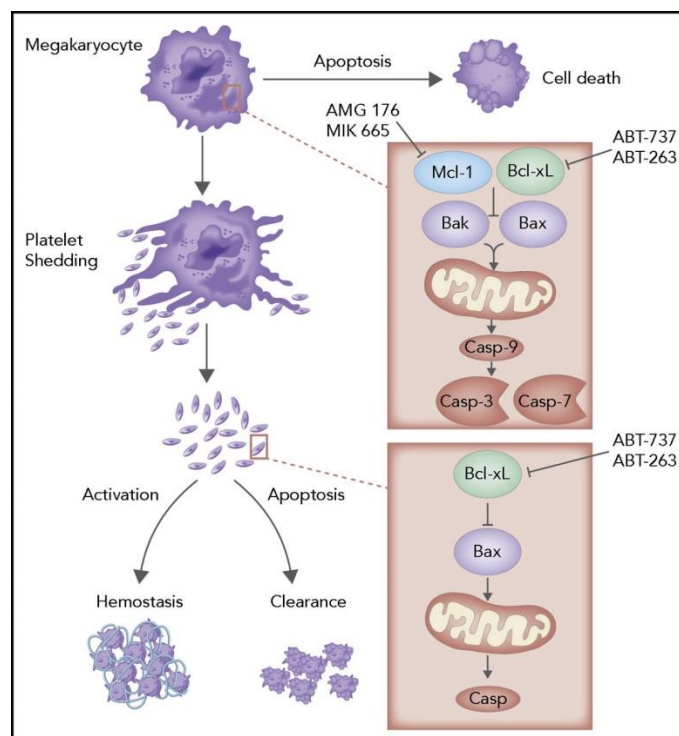
Os megacariócitos possuem via de apoptose intrínseca mediada por BAK / BAX e uma via extrínseca induzida por FasL. Ambas são restringidas durante o crescimento e desenvolvimento dos megacariócitos para permitir a produção de plaquetas ¹⁵. No entanto, a vida média das plaquetas é regulada pela via intrínseca da apoptose sofrendo dano mitocondrial mediado por BAK / BAX com ativação de caspase, condensação citoplasmática e exposição à fosfatidilserina. BCL-XL é o mediador essencial da sobrevivência plaquetária. A via extrínseca ainda não foi estabelecida, o indica que as plaquetas não têm o receptor FAS ¹⁶ (Figura 3).

Como cada plaqueta individual decide (ou é instruída) a iniciar a apoptose e depuração da corrente sanguínea, ainda não está bem estabelecido, porém, o mais óbvio é que seja pela proteína pré-morte BH3 ¹⁵. Estudos sugerem que após a ativação plaquetária é programada uma “necrose regulada” iniciada por níveis elevados e sustentados de cálcio citosólico que leva à disfunção mitocondrial mediada por ciclofilina D e exposição a fosfatidilserina ¹⁷.

A deleção genética de BCL-XL resulta em redução da expectativa de vida das plaquetas e subsequente da contagem plaquetária. Por outro lado, a deleção combinada de BAK / BAX resulta na duplicação da expectativa de vida das plaquetas com concomitante trombocitose ¹⁶.

O estresse fisiopatológico pode disparar o interruptor apoptótico em megacariócitos, isso, foi associado a trombocitopenia na síndrome mielodisplásica, ¹⁸ quimioterapia, radioterapia mieloablativa, ¹⁹ e trombocitopenia imunomediada ²⁰.

Figura 3. Apoptose dos megacariócitos e plaquetas.



Fonte: McArthur K *et al*, (2018). Vias de apoptose dos megacariócitos. Via intrínseca mediada por BAK / BAX e via extrínseca induzida por FasL. A vida média das plaquetas é regulada pela via intrínseca da apoptose sofrendo dano mitocondrial mediado por BAK / BAX com ativação da via da caspase.

2.7. Definição das trombocitopenias

A **trombocitopenia** é uma condição laboratorial definida por uma contagem plaquetária menor que $150 \times 10^9/L$. Não é considerada um diagnóstico *per se*, já que tem múltiplas causas que podem desenvolvê-la, as quais podem ser agrupadas em quatro tipos, de acordo com os mecanismos fisiopatológicos: uma produção reduzida (na medula óssea), aumento na destruição (no sangue periférico), por distribuição anormal (no hiperesplenismo) e alteração dilucional (transfusões maciças) ²¹. Mesmo assim, podem ser encontrados mais de um

mecanismo fisiopatológico como causa da trombocitopenia em um mesmo paciente. Além disto, a trombocitopenia pode ser hereditária ou adquirida (Tabela 1).

A **trombocitopenia imune** (PTI) é uma desordem primária, imunológica devido a destruição plaquetária prematura mediada por auto-anticorpos direcionados contra as glicoproteínas da membrana plaquetária, resultando na sua destruição pelo sistema reticulo-endotelial, além de ocorrer concomitante inibição da função dos megacariócitos ²³. Laboratorialmente, é definida por uma contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$, além de um esfregaço sanguíneo periférico que afaste pseudo-trombocitopenia e associação de alterações morfológicas e quantitativas da série branca e vermelha ²⁴.

2.8. Causas da trombocitopenia imune

De acordo com a causa etiológica, a trombocitopenia imune pode ser dividida em primária e secundária. A primária é decorrente da destruição mediada imunologicamente, onde não se detecta uma patologia como causa. A secundária é uma síndrome clínico / laboratorial causado por outra patologia / fármaco ²⁵ (Tabela 1).

Algumas das causas são os vírus, por exemplo: hepatites B ou C, o HIV, vírus da dengue, o parvo vírus B19, entre outros. Nas crianças é comum ser causada por o citomegalovírus, o vírus Epstein-Barr, o vírus da gripe ²⁶. Também foi associada a vários tipos de vacinas após a sua administração, entre elas: sarampo-caxumba-rubéola (MMR), influenza, hepatite A, varicela e difteria-tétano-pertussis em crianças e adolescentes ²⁷. Infecções por protozoários e bactérias: malária, leptospirose, riquetsiose, meningococemia, helicobacter pylori ²⁸, entre outras, encontram-se dentro das causas.

Outras causas são as doenças autoimunes e neoplásicas. O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é a mais frequente das doenças autoimunes (5-15%) ²⁹, mas, também, a PTI ocorre em associação com artrite reumatoide e doença autoimune da tireoide. Existem drogas que induzem trombocitopenia, as mais comuns são analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos ³⁰.

Tabela 1. Causas da trombocitopenia.

Trombocitopenia hereditária	
Trombocitopenia com ausência de rádio	Anemia de Fanconi
Púrpura amegacariocítica congênita	Síndrome de Wiskot-Aldrich
Sinostose radiocubital	Doença de Von Willebrand tipo 2B
Síndrome de Bernard-Soulier	Pseudo Von Willebrand (VW plaquetária)
Doenças relacionadas ao gene MYH9	
Trombocitopenia não hereditária / adquirida	
Falha na produção de plaquetas	Maior destruição de plaquetas
<p>1. Insuficiência generalizada da medula óssea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia; mielodisplasia; anemia aplástica; infecção pelo HIV; mielofibrose; anemia megaloblástica; uremia; mieloma múltiplo; neoplasias linfoproliferativas; infiltração de medula óssea (por exemplo, carcinoma, linfoma), quimioterapia citotóxica, cirrose hepática. <p>2. Depressão seletiva de megacariócitos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drogas; álcool; produtos químicos; infecções virais. 	<p>1. Imune</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alo-anticorpos: neonatais; pós-transfusão • Auto-anticorpos: PTI Primária / secundária (colagenopatias, SAF, Tireoidite, LLC, pós-infecção, pós-TMO, Síndrome de Evans, etc) <p>2. Droga induzida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imune ou por agregação plaquetária <p>3. Coagulação intravascular disseminada (CIVD)</p> <p>4. Processos microangiopáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome hemolítico-urêmica; Púrpura trombocitopênica trombótica; circulação extracorpórea; Síndrome de HELPP; Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt)
Distribuição anormal de plaquetas	
Esplenomegalia, hiperesplenismo	
Perda por diluição	
Transfusão maciça de sangue armazenado	

Fonte: Hoffbrand AV *et al.*, (2019).

2.9. Classificação da trombocitopenia imune

Para a terminologia e classificação da PTI, utilizamos os termos definidos pelo Grupo Internacional do Trabalho (IWG) 2009²⁵ sobre PTI (Tabela 2). A gravidade do sangramento foi avaliada de acordo com os critérios de terminologia comum para eventos adversos do Instituto Nacional do Câncer (NCI) 2006,³² (Tabela 3) que considera graves aqueles pacientes com sangramento que precisaram de transfusão.

Tabela 2. Termos e definições do IWG 2009 sobre PTI.

Estandarização de terminologia sobre PTI
<p>Dependência de corticosteroide: necessidade de administração contínua ou repetida de doses de corticosteroides por pelo menos 2 meses para manter uma contagem de plaquetas igual ou superior a $30 \times 10^9/L$ e/ou para evitar sangramento.</p>
<p>Qualidade de resposta</p> <p>Resposta Completa: contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ e ausência de sangramento</p> <p>Resposta: Contagem de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/L$ e aumento de pelo menos 2 vezes a contagem basal de plaquetas e ausência de sangramento</p> <p>Não Resposta: Contagem de plaquetas $30 \times 10^9/L$ ou aumento inferior a 2 vezes da contagem de plaquetas basal ou sangramento</p> <p>Perda da Resposta: contagem de plaquetas abaixo de $30 \times 10^9/L$ ou sangramento</p> <p>Remissão: contagem de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$ em 12 meses.</p>
<p>PTI grave: presença de sangramento suficiente para exigir o tratamento ou intervenção terapêutica adicional com um agente de aumento de plaquetas diferente ou uma dose aumentada.</p>
<p>PTI recentemente diagnosticado: duração de < 3 meses.</p> <p>PTI persistente: duração entre 3-12 meses.</p> <p>PTI crônico: duração > 12 meses.</p>
<p>Definição de refratariedade (todos devem ser atendidos).</p> <p>Falha em atingir uma resposta ou perda da resposta após esplenectomia.</p> <p>Necessidade de tratamento (s) (incluindo, mas não se limitando a, baixa dose de corticosteroides) para minimizar o risco de sangramento clinicamente significativo. A necessidade de terapia sob demanda ou adjuvante por si só não qualifica o paciente como refratário.</p>

Fonte: Rodeghiero *et al*, (2009).

Tabela 3. Graus de sangramento de acordo com os critérios comuns de terminologia do Instituto Nacional do Câncer (NCI).

Graus de sangramento	
Grau de sangramento	Definição
0	Não há sinais de sangramento.
1	Petequias. Pequenos hematomas, equimoses (<10 cm). Sangramento das mucosas (boca, nariz). Hemorragias subconjuntivais. Epistaxe (<1 h de duração, sem necessidade de intervenção médica). Sangramento vaginal (independente da menstruação, não é necessário mais de 2 absorventes / dia).
2 (não é necessária a transfusão).	Hematomas, equimoses (> 10 cm). Epistaxe (> 1 h de duração ou tamponamento necessário). Sangramento da retina sem deficiência visual. Sangramento vaginal (independente da menstruação, são necessários mais de 2 absorventes / dia). Melena, hematêmese, hemoptise, hematúria, hematoquezia. Sangramento nos locais de punção. Sangramento nos músculos e articulações.
3 (transfusão necessária).	Epistaxe. Sangramento das mucosas (boca, nariz). Sangramento vaginal. Melena, hematêmese, hemoptise, hematúria, hematoquezia. Sangramento nos locais de punção. Sangramento nos músculos e articulações.
4 (risco de vida, potencialmente comprometimento funcional permanente).	Hemorragia retiniana com deficiência visual. Sangramento cerebral. Hemorragias em outros órgãos com comprometimento funcional (articulações, músculos, rins, pulmões, etc.) Sangramento fatal (no NCI classificado como grau V).

Fonte: NCI (2006).

2.10. Epidemiologia da trombocitopenia imune

A PTI tem uma incidência variável, vai de 1,9 - 6,4 casos / 100.000 crianças / ano, e de 3,3 a 10 casos / 100.000 adultos / ano³³. Não há descrição na literatura de que ocorra uma maior incidência em algum lugar ou país específico, ou predileção por algum grupo racial. Os maiores picos de apresentação ocorrem entre 1-4 anos (com igual relação de acordo ao gênero), entre 20 a 30 anos (predominando nas mulheres) e nos maiores de 70 anos (com igual distribuição por gênero)³³.

A gravidade clínica varia muito, desde uma trombocitopenia assintomática, até uma hemorragia potencialmente fatal. A maioria dos pacientes apresentam hemorragias cutâneas ou de mucosas não significativas. A petéquia (99%) é a queixa principal desses pacientes, seguido de gengivorragia (45%), menometrorragia (25%) e epistaxe (17%)³⁴. A hemorragia intracraniana ocorre em 1-1,5% dos casos e a hemorragia subaracnóidea é a mais comum³⁵, tanto nas crianças quanto nos adultos, e é descrita como a principal causa de mortalidade³⁶. A mortalidade é semelhante ao da população da mesma faixa etária, apesar da possibilidade de hemorragia fatal. Os pacientes são mais propensos a morrer por condições não relacionadas à PTI ou a seu tratamento³⁷.

A PTI em crianças têm algumas diferenças em relação à PTI dos adultos³⁸ (Tabela 4). Nas crianças, na maioria dos casos, o início é súbito, a evolução é aguda, a clínica é leve e silenciosa e quase todas se recuperam espontaneamente³⁹, sem necessitar de tratamento farmacológico. Nos adultos, o início é mais lento e progressivo, com tendência à cronicidade³⁸, necessitando tratamento farmacológico com respostas não tão boas e, raramente, ocorre resolução espontânea⁴⁰.

De 15-20% até 49% dos adultos com trombocitopenia apresentam uma causa secundária, sendo as doenças autoimunes, neoplásicas e alguns vírus os mais frequentes^{26, 29, 41}. Em 80% das crianças a causa é uma infecção viral^{42, 43}.

Os pacientes com o vírus da hepatite C apresentam uma incidência de PTI cerca de duas vezes maior que na população não infectada, porém, apresentando-se com trombocitopenias menos graves⁴⁴. Russo G, *et al.*, reportaram que 77,9% dos pacientes com *helicobacter pylori* apresentam trombocitopenia, dos quais, 28,8% melhoram após a erradicação da mesma²⁸. Da mesma forma foi mostrado que ao final do sexto mês pós-erradicação, 27,77% dos pacientes apresentam uma resposta completa e 50% uma resposta parcial⁴⁵.

A frequência da trombocitopenia gestacional não é bem conhecida, acomete ao redor de 7% das gestantes, mas sua frequência pode estar aumentando. Está associada à trombocitopenia neonatal em 8% dos casos ⁴². Um estudo com 58 gestantes, com plaquetas $<100 \times 10^9/L$, o diagnóstico de PTI ocorreu em 43,1% dos casos e de trombocitopenia gestacional em 56,9% ⁴⁶.

Estudos demonstram que até 50% dos pacientes adultos com PTI realizam esplenectomia. Dos que foram esplenectomizados, 80% - 91% apresentarão resposta total ou parcial no pós-cirúrgico imediato e 50% - 70% alcançaram remissão durável ⁴⁷. A recidiva pós-esplenectomia ocorre em 20% - 30% dos pacientes, geralmente nos primeiros 2 anos ⁴⁸.

Tabela 4. Diferenças epidemiológicas entre PTI na infância e no adulto.

Classificação de acordo com a idade	PTI Infantil	PTI no Adulto
Apresentação clínica	Aguda autolimitada.	Crônica, curso flutuante, caráter cíclico, gravidade variável.
Início	Abrupta	Insidioso
Resolução espontânea	70-80%	10-15%
Evolução crônica	10-20%	85-90%
Preditor de cronicidade	Idade > 10 anos: aproximadamente 50% são crônicos, feminino.	Idade, feminino.
Pico de incidência	2-4 anos (1:1; mulher: homem)	20-30 anos (3:1) e aos 65 anos (1:1)
Associada	Apresenta-se 1-4 semanas após infecção viral (respiratória, exantemática ou pós-vacinação) em 65-80% dos casos.	Em geral não há antecedentes de infecção, rara esplenomegalia (>10% dos casos tem uma ponta de baço palpável).
Hemorragias graves	Raro, < 1,5 %	Raro, < 1 %
Hemorragia no SNC	< 1,5 %	< 1%
Duração do sangramento		Os episódios podem durar de dias a semanas.

2.11. Fisiopatologia da púrpura trombocitopênica imunológica

A PTI tem uma fisiopatologia complexa e ainda há lacunas na sua compreensão. O processo se inicia com a produção de auto-anticorpos, a partir de um **gatilho** imunológico, ambiental ou uma infecção viral ³⁹, direcionados contra antígenos “alvos” das plaquetas, as glicoproteínas da membrana plaquetária (GP IIb/IIIa principalmente, GP Ia, IIa, IV, V e GP Ib/IX). Esses auto anticorpos, uma vez ligados a membrana levarão as plaquetas a serem destruídas pelo sistema reticulo-endotelial por meio da interação com os receptores Fcγ, mediado pela enzima tirosina quinase do baço (Syk) ⁵⁴. Além disso, ocorre também, a destruição plaquetária pela ativação do sistema do complemento. Portanto, as plaquetas passam a ter uma sobrevivência reduzida, variando de minutos a horas ^{55,56} (Figura 4).

Em ocasiões, os auto anticorpos, reagem também contra antígenos de megacariócitos, inibindo a produção plaquetária, processo denominado trombocitopenia amegacariocítica ⁵⁷. Entretanto, esses auto-anticorpos não são encontrados em todos os pacientes, o que levou a formulação de outras hipóteses sobre os mecanismos de destruição das plaquetas. Sugere-se que os antígenos de membrana das plaquetas fagocitadas são apresentadas pelo complexo principal de histocompatibilidade classe II (MHCII) aos receptores de células T (TCRs), estimulando as células T autorreactivas ⁵⁸.

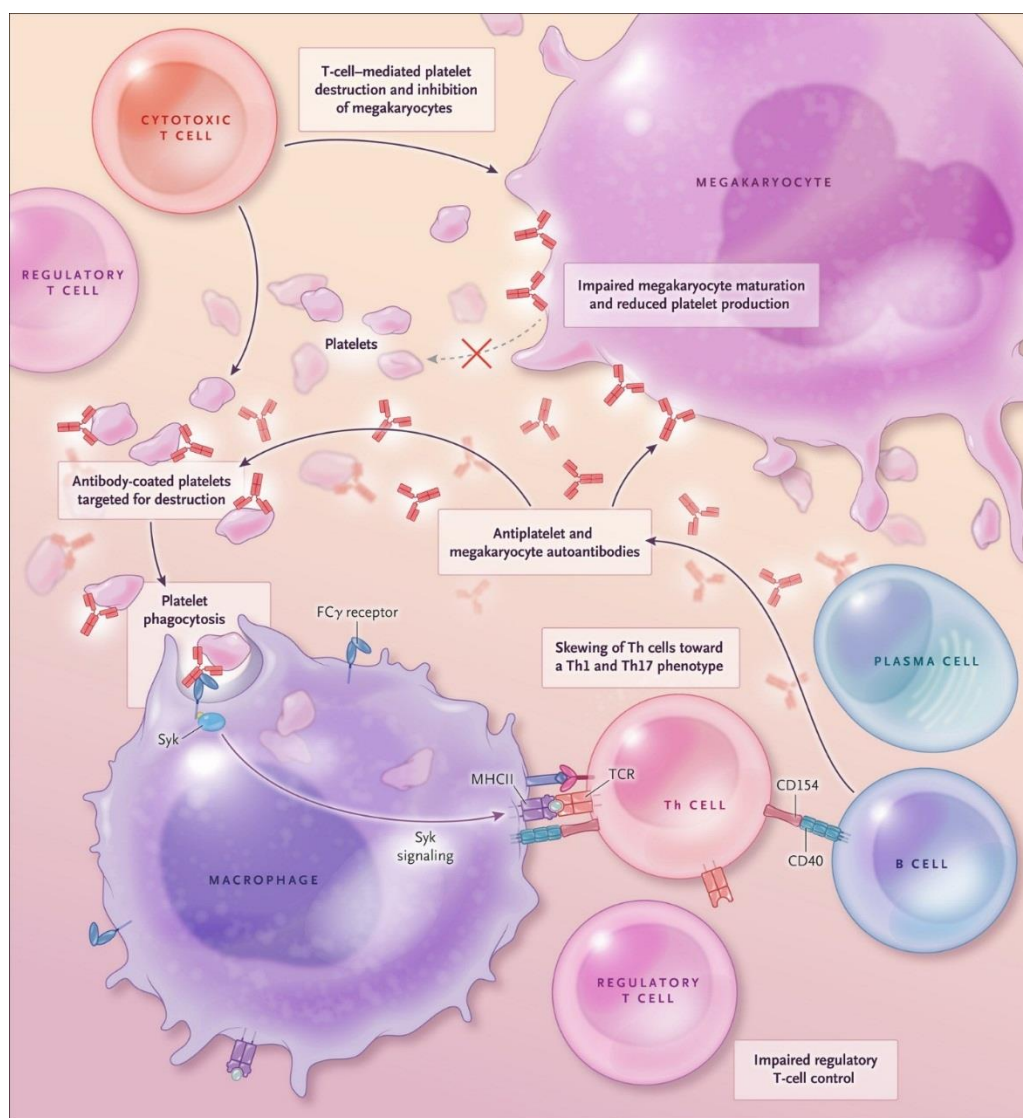
Estudos também indicam um desvio de células T auxiliares (Th): linfócito T auxiliar tipo 1 (Th1) e linfócito T auxiliar tipo 17 (Th17) ⁵⁹, uma redução no número e na função das células T reguladoras, ⁵⁷ que poderiam desencadear o processo autoimune com aumento das células T citotóxicas que vão destruir ou inibir diretamente a produção de plaquetas. Acredita-se que as células CD8 também estão envolvidas no processo ⁶⁰.

A queda rápida das plaquetas, estimula uma expansão megacariocítica compensatória com liberação de macroplaquetas imaturas para a circulação. Os megacariócitos apresentam também um aspecto imaturo, mononuclear, hipolobulado, com estrutura irregular do citoplasma, “nublado” ⁵⁷ (Figura 5).

Na trombocitopenia secundária a infecções virais, a replicação dos megacariócitos, é afetada diretamente, de modo que o mecanismo patológico nas crianças pode levar à diminuição da produção e ao aumento na degradação das plaquetas ⁶¹. No caso da malária, os anticorpos do tipo IgM / IgG são direcionados contra os antígenos do plasmodium que se encontram na membrana plaquetária, o que faz com que o processo de fagocitose acabe por destruí-la também ⁶².

Na associação com o *helicobacter pylori*, existe uma hipótese que afirma que os anticorpos dirigidos contra a proteína CagA, apresentam reação cruzada com a glicoproteína IIIa da superfície plaquetária ⁴⁵.

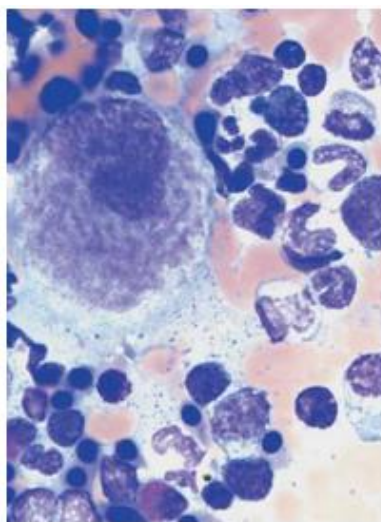
Figura 4. Fisiopatologia da trombocitopenia imune.



Fonte: Cooper N *et al*, (2018). Mecanismos fisiopatológicos da PTI. A produção de autoanticorpos contra antígenos “alvos” das plaquetas, as glicoproteínas da membrana plaquetária (GP IIb/IIIa principalmente); e contra os antígenos dos megacariócitos que inibem a produção plaquetária; desequilíbrio entre as células T auxiliares e as células T citotóxicas que vão destruir ou inibir diretamente a produção de plaquetas.

A trombocitopenia induzida por droga, é o resultado de uma reação idiossincrásica apresentada pela exposição à droga e é desencadeada por ampla variedade de fármacos. Os mecanismos imunológicos envolvidos, são dois: a) os auto-anticorpos dirigidos contra a droga, reagem contra a glicoproteína IIb/IIIa ou Ib-IX da membrana plaquetária, b) o auto-anticorpo que reagem contra o complexo heparina-fator 4 plaquetário (trombocitopenia induzida por heparina), o imunocomplexo se liga aos receptores Fc da superfície plaquetária, produz a ativação e agregação plaquetária, levando à trombocitopenia, que pode ser associada a uma predisposição à trombose vascular conhecida como “síndrome do trombo branco”³⁰.

Figura 5. Morfologia de megacariócitos na PTI.



Fonte: Kaushansky K *et al*, (2016). Megacariócitos mononucleares “jovens” claramente germinando plaquetas (estrutura citoplasmática irregular e turva).

2.12. Manifestações clínicas da trombocitopenia imune

O quadro clínico é caracterizado por uma predisposição maior ao sangramento não grave, de aparição espontânea, na pele e mucosas e, raramente com sangramentos mais graves no sistema nervoso central ou outros órgãos⁶³.

A gravidade das hemorragias tende a se relacionar com a contagem plaquetária, embora, muitas vezes não ocorra esse padrão. Em geral, indivíduos com contagens plaquetárias

superiores a $50 \times 10^9/L$ são assintomáticos e pacientes com contagem plaquetária menor que $10 \times 10^9/L$ tem maior risco de apresentar sangramentos que ameaçam a vida ^{40, 63}.

Na tentativa de padronizar uma classificação para a gravidade do sangramento, o IWG agrupou os sintomas: sangramento de pele, de mucosas e de órgãos, e cada sintoma é categorizado em cinco graus, porém essa classificação não é muito empregada, tanto nos desenhos de estudos quanto na prática clínica ⁶³.

Uma nova escala da hemorragia na PTI foi desenvolvida, ferramenta útil para monitorizar clinicamente o sangramento, e simplifica a classificação da gravidade; no entanto não conseguimos aplicá-la dado a coleta da amostra ser retrospectiva e de prontuários ²².

2.13. Diagnóstico da trombocitopenia imune

A suspeita de PTI é realizada naqueles pacientes com plaquetopenia isolada $< 100 \times 10^9/L$ associada ou não a sintomas hemorrágicos. O hemograma completo com EDTA e a análise do esfregaço sanguíneo excluirá pseudo-trombocitopenia e outras alterações como a presença de esquizócitos, de blastos, o aumento ou a diminuição de glóbulos brancos e vermelhos ^{31, 65}. Em algumas situações, pode haver anemia secundária aos sangramentos. Achados indiretos podem ser encontrados: volume médio plaquetário elevado ($> 12fL$) e anisocitose plaquetária (aumento do índice da variação no tamanho das plaquetas) ⁶⁵.

Além disso, devem ser afastadas outras causas de trombocitopenia através de diversos exames (Tabela 5); por esse motivo, o diagnóstico de PTI requer múltiplas avaliações e é considerado diagnóstico de exclusão ³¹.

Tabela 5. Principais procedimentos na avaliação inicial do paciente com trombocitopenia.

Principais procedimentos na avaliação inicial do paciente com trombocitopenia	
1. História clínica.	7. Anticorpos antifosfolípídios (em > 10 anos).
2. Exame físico.	8. Anticorpos antitireoidianos (adultos).
3. Hemograma com citrato de sódio.	9. Função hepática e renal.
4. Esfregaço de sangue periférico.	10. Proteinograma.
5. Sorologias: HIV, hepatite B e C, Helicobacter Pylori, VEB, CMV, entre outros.	11. Testes de coagulação.

6. Estudos imunológicos: FAN em > 10 anos, principalmente no sexo feminino, trombocitopenia moderada ao diagnóstico.	12. Coombs direto (sempre se solicita em pacientes pediátricos e em adultos se eles tiverem anemia associada).
--	--

Fonte: Adaptado de Monteagudo E *et al*, (2018).

A avaliação da medula óssea, será necessária quando, além da plaquetopenia e anemia, houver alteração da série leucocitária, presença de esplenomegalia, sintomas B, ou de acordo com o critério médico²⁴. Estudos prévios revelam que as avaliações da medula óssea em adultos com suspeita de PTI apresentaram resultados normais em 92% dos casos⁶⁶, indicando que esta avaliação não deve ser realizada de rotina³¹.

A pesquisa de auto-anticorpos antiplaquetários não deve ser considerada como critério diagnóstico, devido à sua baixa acurácia pois, são positivos somente em 50 -60 % dos pacientes²³. Além disso, indivíduos saudáveis podem ter resultados falsos positivos, por que os grânulos alfa das plaquetas possuem imunoglobulinas que, na exocitose do grânulo, podem se fixar à superfície da plaqueta, produzindo um resultado falso positivo⁶².

O diagnóstico das trombocitopenias hereditárias é complexo, em alguns casos a morfologia das plaquetas e leucócitos, o histórico familiar e o antecedente pessoal de sangramentos desde a infância, podem orientar o diagnóstico, embora devam ser utilizados os estudos de funcionalidade plaquetária, microscopia eletrônica e detecção de mutações no nível molecular^{62, 65}.

2.14. Tratamento da trombocitopenia imune

O objetivo do tratamento é alcançar uma contagem plaquetária segura para evitar sangramentos clinicamente importantes^{67, 75}, pelo que o tratamento deve ser administrado no adulto com plaquetas menor ou igual a $30 \times 10^9/L$ ^{24, 31} e nas crianças com contagem de plaquetas menor ou igual a $20 \times 10^9/L$ ⁴³.

2.14.1. Tratamento no adulto

A primeira linha terapêutica utilizada são os glicocorticoides em monoterapia^{68, 69}. Em geral utiliza-se a prednisona ou dexametasona. Em situações em que se deseja uma elevação rápida da contagem de plaquetas, deve ser usada a metilprednisolona, a imunoglobulina humana ou imunoglobulina anti-D^{23, 70} (Tabela 6).

Quando o paciente não responde, ou quando houver melhora inicial da contagem plaquetária, com queda posterior à retirada do corticoide ($< 30 \times 10^9/L$) recomenda-se uma segunda linha de tratamento e para essa condição podem ser usados os imunomoduladores (rituximab, fosfanimib), agonistas do receptor de trombopoietina (TPO-RA), até a esplenectomia^{23, 67}.

Outros imunomoduladores como: dapsona, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A, micofenolato mofetil, danazol, vincristina e vimblastina podem ser utilizados em casos de PTI crônica, tanto em adultos quanto em crianças e encontram-se disponíveis com mais facilidade no sistema único de saúde (SUS)⁷⁵. Análises de estudos indicam respostas com eficácias variáveis⁶⁴.

Uma recaída tardia da PTI, autoriza a repetição de um esquema semelhante ao inicial, com corticosteroides⁷¹. Alguns pacientes podem manter uma contagem segura de plaquetas com doses baixas de corticosteroides; contudo, a toxicidade a longo prazo, e o seu uso por tempo indeterminado deve ser acordado com o paciente^{69, 72}.

Há 50 anos, a esplenectomia era o principal tratamento da PTI, atualmente é reservada como segunda linha de tratamento para os casos crônicos que não tiveram êxito com imunomoduladores ou TPO-RA^{31, 73}.

Tabela 6. Esquemas de tratamento em pacientes com trombocitopenia imune.

Fármacos	Doses	Início da ação	Resposta inicial	Durabilidade do efeito	Efeitos secundários e precauções
Primeira linha de tratamento					
Prednisona ou prednisolona	1-2 mg/kg/dia por 1-2 semanas, seguido de diminuição gradual; redução rápida se nenhuma resposta	1-2 semanas	60-80%	30-50% dos pacientes com resposta sustentada aos 6 meses	Ganho de peso, insônia, acne, face cushingoide, mudança de humor, intolerância à glucose, osteoporose, maior risco de infecção, sintomas gastrointestinais, sintomas neuropsiquiátricos.
Dexametasona	20-40 mg/dia por 4 dias, cada 2-4 semanas, máximo 4 ciclos	1-2 semanas	60-80%		
Metilprednisolona	30 mg/kg por 3 dias em crianças, 1-2 g/dia por 3 dias em adultos	1 semana	20-60%	80%	
Ig Humana *	0.4-1 g/kg/dia EV por 5 dias ou 1g/kg/dia por 1-2 dias	1-4 dias	≤80%	60-80%	Cefaleia, meningites asséptica, falha renal.
Ig anti-D *	50-75 mcg/kg/dose	1-5 dias	70%		Em paciente Rh+ e não esplenectomizados. Contraindicado: CD + ou hemólise.
(*) Quando se tem sangramento severo com risco iminente de morte, ou pré-cirurgia / procedimento, estes fármacos podem ser associados a corticoide. CD: Coombs Direito, SC: Subcutâneo, Ig: Imunoglobulina, VHB: vírus da hepatite B.					

Segunda linha de tratamento					
Romiplostim	1-10 mcg/ kg/semana SC	1-2 semanas	40-60%	10-30% mantem a resposta	Cefaleia, mialgia, risco de trombose e mielofibrose.
Eltrombopag	25-75 mg/dia via oral	1-2 semanas	40-60%		Catarata, sintoma gastrointestinal, transaminemia, maior risco de trombose e mielofibrose.
Avatrombopag	5-40 mg/dia via oral	1-2 semanas	65%		Cefaleia, artralgia, maior risco de trombose.
Rituximab	375 mg/m ² /semana por 4 semanas; ou 1 g em D1 e D15; ou 100-200 mg/ semana por 4 semanas também mostrou efetividade, intravenoso	1-8 semanas	60% dos pacientes em 6 meses, 30% em 2 anos		Na infusão (desconforto respiratório, calafrios, broncoespasmo), neutropenia, hipogamaglobulinemia, doença do soro, maior risco de infecção e leucoencefalopatia, não usar em portadores VHB ou com previa infecção.
Fosfatanimib	50-100 mg 12/12 h oral	1-2 semanas		18-43%	Hipertensão, náusea, diarreia.

Azatioprina	1-2 mg/kg oral, máximo 150 mg/dia	6-12 semanas	30-60%		Fraqueza, diaforese, neutropenia, maior risco de câncer.
Micofenolato mofetil	500 mg 12/12 h por 2 semanas, com aumento gradual até 1g 12/12h, oral	4-8 semanas	30-60%		Cefaleia, infecção fúngica, sintomas gastrointestinais, maior risco de câncer, teratogénico.
Danazol	400-800 mg/dia oral	3-6 meses	30-60%		Hirsutismo, acne, amenorreia, não usar em câncer de próstata.
Dapsone	75-100 mg/dia oral	3 semanas		60% em 12 meses	Metahemoglobinúria, anemia hemolítica, rash.
Ciclosporina	3-5 mg/kg oral 12/12 h por 4 semanas	3-4 semanas	50-80 %		

Fonte: Cooper N, *et al* (2018).

O tratamento nas gestantes com PTI se inicia com a contagem de plaquetas entre 30 a $40 \times 10^9/L$ ou na evidência de sangramentos ou com a necessidade de intervenções cirúrgicas, utilizando as mesmas medicações de primeira linha. As mulheres grávidas, com diagnóstico prévio de PTI, apresentam menor necessidade de tratamento pelo estado pró-trombótico da gravidez^{69, 74}.

O transplante alogênico ou autólogo de medula óssea foi realizado como uma opção terapêutica em citopenias autoimunes, mas seu uso ainda não foi bem estudado em pacientes com PTI refratário para permitir alguma recomendação²⁴.

2.14.2. Tratamento nas crianças

O tratamento expectante ou observação clínica, é a principal recomendação para crianças e adolescentes com PTI recém-diagnosticada, já que até 80% recuperará espontaneamente a contagem plaquetária nos primeiros 6 meses.

Em casos de sangramento ativo ou fatores de risco com predisposição à apresentar sangramentos importantes, os corticosteroides são utilizados como primeira linha de tratamento: metilprednisolona ou prednisona: 2-4 mg/kg/dia, máximo 120 mg/dia, por 5-7 dias ou o menor tempo possível. Nas crianças que apresentam PTI persistente ou crônica se deve manter a contagem plaquetária em níveis que controlem o sangramento com a menor quantidade de corticoides, além disso deve ser avaliado o risco-benefício para realizar esplenectomia, e sempre que for necessário deve-se postergar após 12 meses, considerando os riscos de infecção no pós-operatório⁷⁵.

No recém-nascido de mães com PTI, sem sangramentos, a observação clínica é suficiente, no caso de contagem plaquetária $< 20 \times 10^9/L$ e na presença de hemorragias, a imunoglobulina humana é utilizada em dose única de 1mg/kg^{45, 69}, as vezes necessitando de uma segunda dose na 4ª ou 6ª semanas de vida⁷⁵.

2.14.3. Tratamento de sangramento grave ou ativo na PTI

Nestes casos, seja o paciente adulto ou criança, apresenta risco de morte e necessita de elevação rápida da contagem de plaquetas. O tratamento, baseado na opinião de especialistas, consiste na combinação de 2 ou 3 esquemas diferentes, com transfusão plaquetária: ^{34, 37, 69, 70, 75}.

- Transfusões plaquetárias: recomenda-se uma quantidade 3 vezes maior do que o usual (3 unidades para cada 10 kg ou uma unidade por aférese 8/8 horas);
- Corticosteroide em altas doses: metilprednisolona 15 - 30 mg/kg por 3 dias em crianças e 1 g/dia por 3 dias em adultos; ou dexametasona 40 mg/dia VO ou EV por 4 dias;
- Imunoglobulina humana: 0,8 - 1 g/kg por 1-2 dias EV (repete-se a dose no segundo dia se a contagem de plaquetas permanecer abaixo de $50 \times 10^9/L$).

2.14.4. Tratamento na PTI secundária a outra doença

Nas PTIs secundárias, por exemplo, lúpus eritematosos sistêmico, leucemia linfocítica crônica, infecções, etc., o tratamento deve ser dirigido à doença de base, além das medidas já preconizadas para a PTI, quando houver sangramento excessivo. Quando a plaquetopenia for secundária ao uso de drogas, estas devem ser suspensas.

A frequência do monitoramento depende da gravidade e do tratamento da doença e inclui avaliação clínica e medição da contagem de plaquetas ³⁷.

3. Objetivos

3.1 Geral

Conhecer as características clínico-epidemiológicas dos pacientes com púrpura trombocitopênica imunológica atendidos na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas, no período de 2012 a 2019.

3.2 Específicos

1. Descrever as características sociodemográficas da população em estudo;
2. Identificar a etiologia das púrpuras trombocitopênicas imunológicas;
3. Classificar a púrpura trombocitopênica imunológica primária nos diferentes estágios;
4. Descrever a evolução clínica em relação aos diferentes tipos de tratamentos nos pacientes com púrpura trombocitopênica imunológica primária.

4. Metodologia

4.1. Tipo e área de estudo

Estudo descritivo e retrospectivo sobre as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com Trombocitopenia Imunológica na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas (HEMOAM), no período de 2012 a 2019.

4.2. População do estudo

Indivíduos portadores de trombocitopenia, identificados através do levantamento de texto livre na base de dados do Sistema de Prontuário Eletrônico “I Doctor”.

4.2.2. Critérios de inclusão

Prontuários de indivíduos com diagnóstico de trombocitopenia imune com contagem de plaquetas menor que $100 \times 10^9/L$ no hemograma colhido em EDTA e que iniciou seu atendimento na Fundação HEMOAM no período de 2012 a 2019.

4.2.3. Critérios de exclusão

Indivíduos que foram identificados com falsa plaquetopenia.

Indivíduos que realizaram apenas a consulta de triagem clínica e não continuaram com a investigação do hematologista, isto é, não deram seguimento na investigação da causa.

Indivíduos com seguimento por trombocitopenia imune, sem registro de testes de sorologias no prontuário.

4.2.4. Amostra

A amostra foi não probabilística ou por conveniência, foram analisados todos os prontuários dos casos referidos por trombocitopenia, no período de 8 anos. O número total da amostra foi estabelecido como mostrado na figura 6.

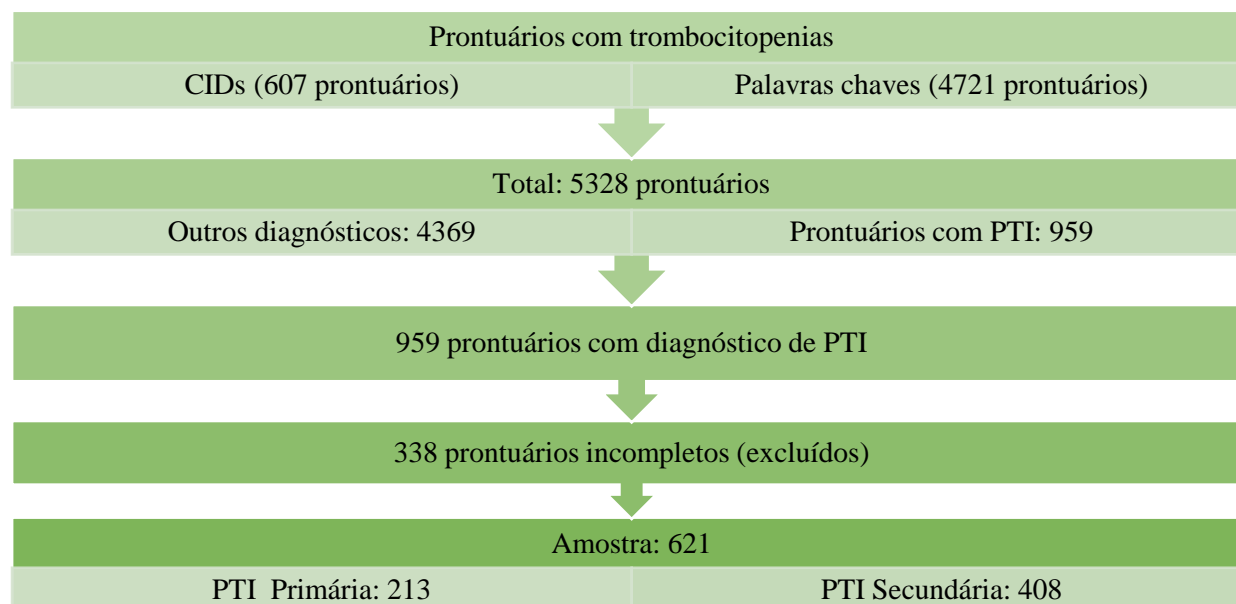
4.3. Coleta de dados

O processo de registro de informações médicas de pacientes assistidos no HEMOAM é realizado através do Sistema de Prontuário Eletrônico “I Doctor”. Como muitos prontuários estão sem o registro do Código Internacional de Doenças (CID), a identificação da população de nosso estudo foi realizada através de dois métodos:

Pesquisando a través da ferramenta de Busca em campo de texto livre do Microsoft Word, na base de dados do I Doctor, onde são registradas as informações da evolução clínica do paciente. Para a pesquisa, foram utilizados os seguintes termos: “PTI”, “plaquetopenia”, “púrpura”, “purpura”, “trombocitopenia”, “trombocitopênico”, “2012”, “2019”.

Além disso, foi realizado levantamento dos prontuários que apresentaram os seguintes CIDs: Púrpura e outras afecções hemorrágicas (D69), Defeitos qualitativos das plaquetas (D69.1), Outras púrpuras não trombocitopênicas (D69.2), Púrpura trombocitopênica idiopática (D69.3), Outra trombocitopenia primária (D69.4), Trombocitopenia secundária (D69.5), Trombocitopenia não especificada (D69.6), Outras afecções hemorrágicas especificadas (D69.8), Afecção hemorrágica não especificada (D69.9).

O primeiro levantamento identificou 4721 prontuários e o segundo 607 prontuários com CID relacionado no grupo D 69, totalizando 5328 prontuários. Todos os prontuários foram analisados pelo pesquisador e, segundo os critérios de inclusão e exclusão determinados, foram identificados 621 pacientes que preencheram os critérios para inclusão na investigação e conformaram a amostra final. Dos 621 casos identificados, 213 corresponderam a PTI primária e 408 a PTI secundária (Figura 6).

Figura 6. Identificação da amostra do estudo.

Para a identificação de cada indivíduo do estudo, foi utilizado apenas o número do prontuário. Para facilitar a coleta de dados, foi utilizado um instrumento no Google forms, contendo 5 planilhas que possuíam o número do prontuário como variável comum, onde estão as variáveis necessárias para a realização do estudo (Anexo N° 1):

1. Características sociodemográficas;
2. Acompanhamento clínico e laboratorial;
3. Exames sorológicos e imunológicos;
4. Esplenectomia;
5. Etiologia.

A distribuição segundo a idade dos pacientes, foi distribuída segundo as faixas etária abaixo:

Adulto - 17 a 30 anos, 31 a 40 anos, 41 a 50 anos, 51 a 59 anos e maior ou igual a 60 anos.

Criança - Menos do que 1 ano, 1 a 4 anos, 5 a 8 anos, 9 a 12 anos e 13 a 16 anos.

Para a análise da evolução clínica em relação ao tratamento e complicações, foram consideradas as datas de realização dos hemogramas de controle que definiram o tempo a partir do início do atendimento. Nessas datas, foram registrados os eventos clínicos, os procedimentos terapêuticos e as complicações.

Como alguns prontuários não especificavam a etiologia da PTI, foi necessário realizar a classificação da PTI primária, de acordo com os seguintes critérios:

- Plaquetopenia $< 100 \times 10^9/L$ não acompanhada de outras alterações no sangue periférico.
- Exclusão de hepatite C, hepatite B, HIV e evidências clínicas de outras infecções ou doenças autoimunes / linfoproliferativas ou uso de medicações que levem a plaquetopenia.
- Ausência de esplenomegalia ²⁴.

No entanto, na PTI secundária, além da plaquetopenia, o paciente deveria apresentar como causa, uma das seguintes condições: uma infecção, uma doença autoimune / linfoproliferativa, uso de medicações que levem a plaquetopenia, vacinação prévia, entre outras causas.

A apresentação dos dados da PTI foi feita de acordo com a idade de ocorrência, a causa etiológica, a evolução no tempo, a gravidade clínica, a resposta ao tratamento, ao uso do corticoide e à esplenectomia ^{25, 31, 66}.

Os episódios de recaída foram identificados como uma nova queda da contagem plaquetária $\leq 30 \times 10^9/L$, aparecimento de sangramentos ou uso de medicações de resgate após ter apresentado melhora clínica e laboratorial. Analisou-se o tempo entre o diagnóstico até a recaída, o número de recaídas por pacientes, tratamentos utilizados e as respostas ao mesmo.

Nos casos em que se evidenciou a realização de esplenectomia, realizou-se análise do tempo de evolução / acompanhamento, considerando o tempo desde o primeiro atendimento até a ocorrência da esplenectomia e o tempo desde o evento descrito até sua última avaliação clínica; assim como as respostas ao tratamento.

4.4. Análise dos dados

Foi realizada a análise descritiva dos dados, utilizando-se tabelas e gráficos com informações organizadas e tabuladas usando o Programa Microsoft Excel. As variáveis foram apresentadas como frequências absolutas (n) e relativas (%) e para o cálculo do desvio padrão, foi utilizado o software R 4.0.2.

4.5. Considerações Éticas

O projeto foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas, obtendo aprovação no dia 1º de julho de 2020, através do parecer número 4.126.797, CAAE 34070720.70000.0009 (Anexo N° 2).

5. Resultados

A população estudada foi composta por 621 prontuários de pacientes com diagnóstico de PTI no período de 2012 a 2019.

5.1. Características sociodemográficas dos pacientes com PTI

A distribuição dos casos segundo o gênero, a raça, a idade de aparecimento, o grau de escolaridade e procedência dos pacientes com PTI apresenta-se na tabela 7. Evidenciou-se que houve predomínio do gênero feminino 380 pacientes (61,19%), nos adultos 365 pacientes (58,78%) e nos indivíduos da raça parda 371 pacientes (59,74%). Em 36,88% dos prontuários não foi encontrado registro de raça. Em relação a faixa etária foi identificado que 20,93% possuem idade entre 17 a 30 anos e 16,75% entre 1 a 4 anos.

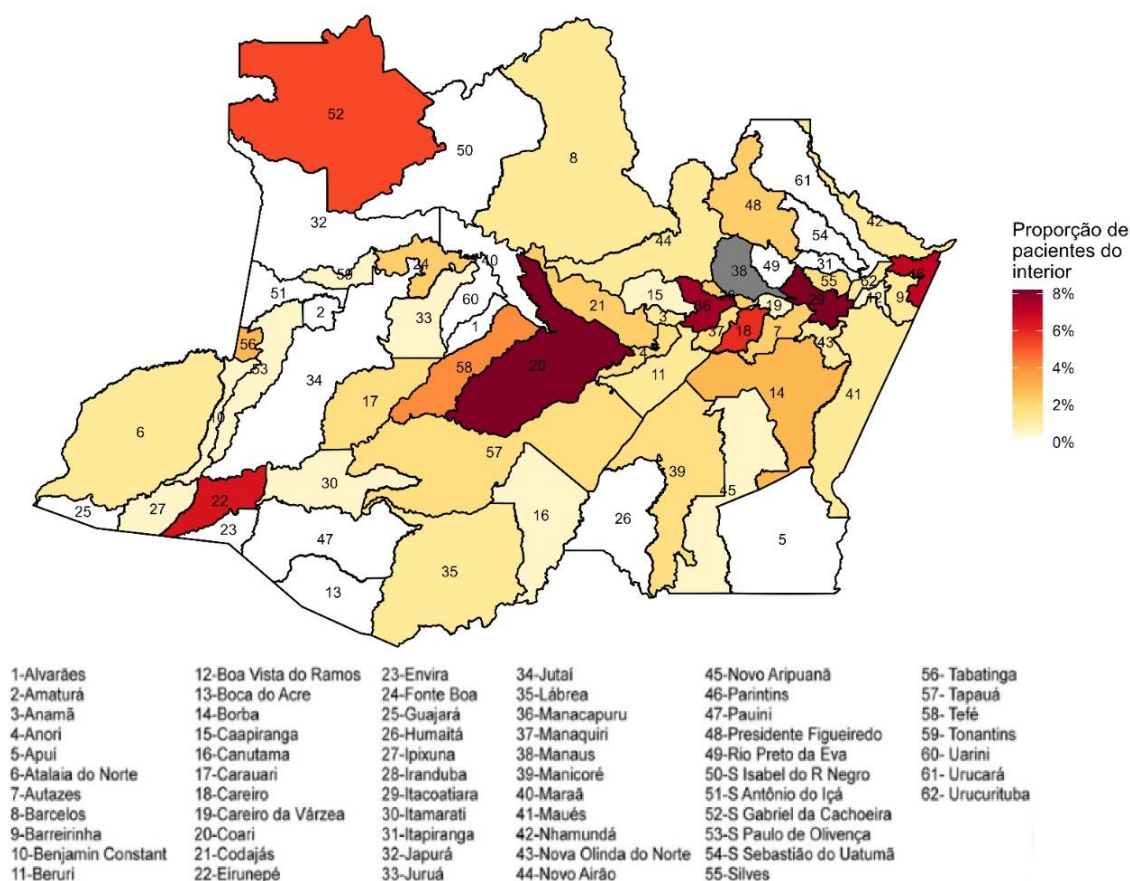
A falta de registro da escolaridade nos prontuário de 62,96 % dos indivíduos, inviabilizou a análise dessa variável. Em relação à procedência dos pacientes, foi identificado que a maioria dos indivíduos foram procedentes da cidade de Manaus que é a capital do Estado (55,71%). Dos municípios do Interior do Estado, vieram 28,02% (174) dos indivíduos, assim como 10,47% (65) foram provenientes de outros estados.

As cidades do interior do Amazonas com maior número de casos foram: Itacoatiara, Coari, Manacapuru e Parintins (14, 13, 13, 13 respectivamente) correspondendo a 8%, 7%, 7%, 7% cada um, conforme mostrado na figura 7.

Tabela 7. Distribuição das informações sociodemográficas dos pacientes com PTI.

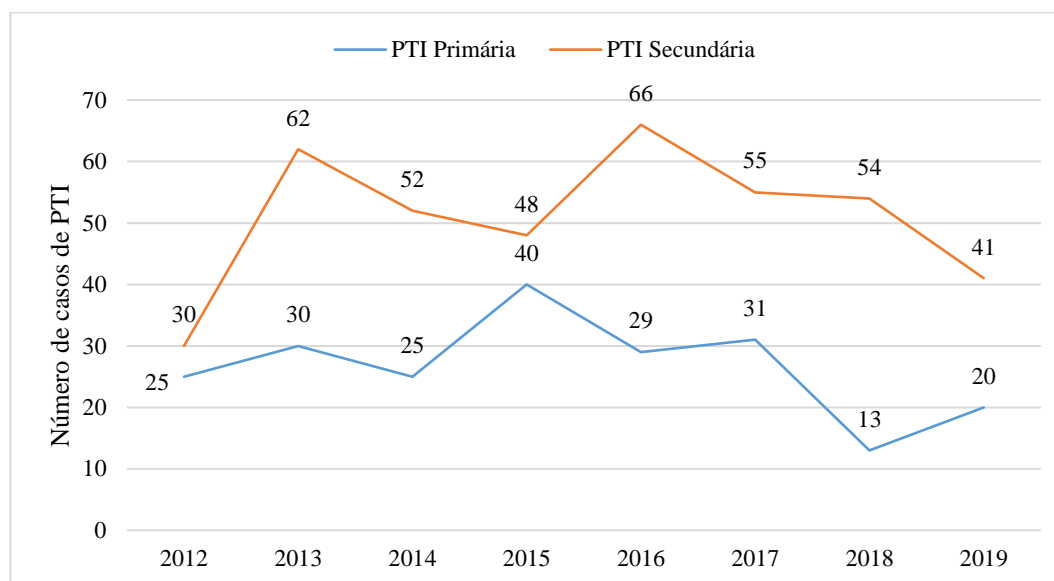
Variável		N	%
Gênero	Feminino	380	61,19%
	Masculino	241	38,81%
Classificação	Adulto	365	58,78%
	Criança	256	41,22%
Faixa etária no adulto	17 a 30 anos	130	20,93%
	31 a 40 anos	69	11,11%
	41 a 50 anos	53	8,53%
	51 a 59 anos	50	8,05%
	≥ 60 anos	63	10,14%
Faixa etária na criança	< 1 ano	30	4,83%
	1 a 4 anos	104	16,75%
	5 a 8 anos	58	9,34%
	9 a 12 anos	36	5,80%
	13 a 16 anos	28	4,51%
Raça	Amarela	2	0,32%
	Branca	16	2,58%
	Indígena	2	0,32%
	Parda	371	59,74%
	Preta	1	0,16%
	Não registrado	229	36,88%
Escolaridade	Analfabeto	3	0,48%
	Ensino Fundamental	35	5,64%
	Ensino Médio	45	7,25%
	Ensino Superior	22	3,54%
	Não se aplica (< 6 anos)	125	20,13%
	Não registrado	391	62,96%
Procedência	Capital	346	55,71%
	Interior	174	28,02%
	Outro Estado	65	10,47%
	Não registrado	36	5,80%

Figura 7. Distribuição dos pacientes com PTI procedentes do interior do Amazonas.



5.2. Etiologia da PTI

O total de prontuários de pacientes com PTI foram divididos de acordo com a etiologia, em PTI primária e secundária. Na maioria dos casos foi descrita uma causa secundária (408 pacientes que corresponde a 65,7% do total) e a PTI primária foi identificada em 213 pacientes (34,3%). O gráfico 1 apresenta os casos de PTI por ano e mostra-se o predomínio de PTI secundária durante todo o período de estudo, com maior frequência de casos de PTI crônica, nos anos de 2016 e 2013.

Gráfico 1. Número de casos de PTI distribuídos por ano.

A tabela 8 apresenta os dados dos pacientes com PTI primária e secundária segundo o gênero, idade e faixa etária, revelando que tanto na PTI primária quanto na secundária houve o predomínio no gênero feminino, nos adultos na faixa etária de 17 a 30 anos e nas crianças na faixa etária de 1 a 4 anos.

Os casos de PTI secundária foram analisados de acordo com as causas descritas nos prontuários e foi identificado que a maioria dos pacientes que desenvolveram a PTI secundária, tiveram quadros infecciosos (67,4%) que desencadearam a doença. A tabela 9 mostra, de forma agrupada, as causas etiológicas secundárias apresentadas pelos pacientes.

Do grupo de doenças infecciosas, 27% (71) apresentou-se por uma Infecção de vias respiratórias superiores prévia, correspondendo a 17,4% do total das causas de PTI secundária. No gráfico 2, são citadas as primeiras cinco causas etiológicas da PTI secundária por diagnóstico médico. No Anexo 3 encontram-se cada uma das causas de PTIs secundárias que foram encontradas.

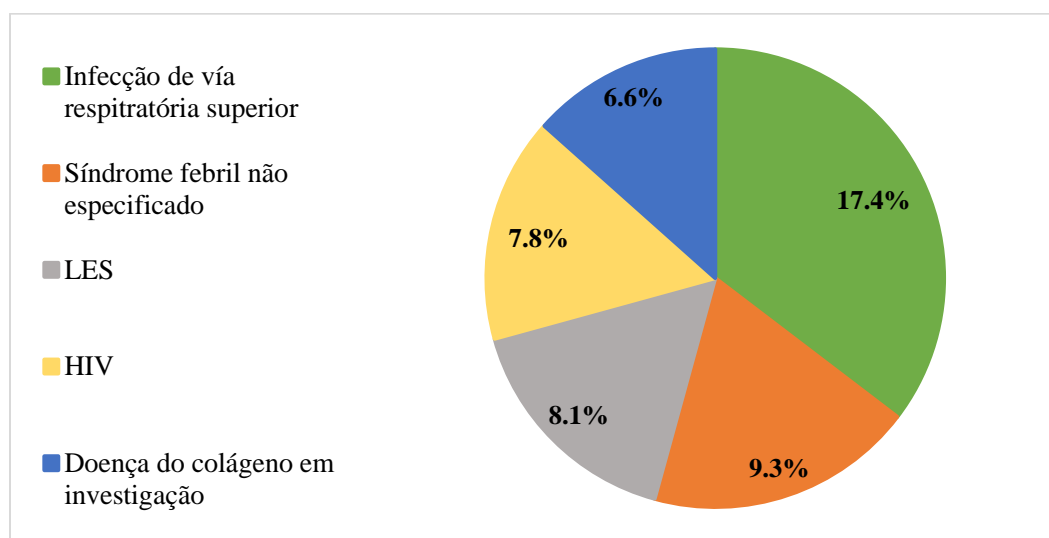
Tabela 8. Distribuição da etiologia da PTI segundo o gênero, idade e faixa etária.

Variável		Etiologia	
		Primária N (%)	Secundária N (%)
Gênero	Feminino	133 (62,44%)	249 (61,02%)
	Masculino	80 (37,56%)	159 (38,98%)
Classificação por idade	Adulto	113 (53,05%)	252 (61,76%)
	Criança	100 (46,95%)	156 (38,24%)
Faixa etária no adulto	17 a 30 anos	48 (22,53%)	82 (20,09%)
	31 a 40 anos	15 (7,04%)	54 (13,23%)
	41 a 50 anos	18 (8,45%)	35 (8,57%)
	51 a 59 anos	12 (5,63%)	38 (9,31%)
	≥ 60 anos	20 (9,38%)	43 (10,53%)
Faixa etária na criança	< 1 ano	3 (1,4%)	27 (6,61%)
	1 a 4 anos	38 (17,84%)	66 (16,17%)
	5 a 8 anos	31 (14,55%)	27 (6,61%)
	9 a 12 anos	15 (7,04%)	21 (5,14%)
	13 a 16 anos	13 (6,1%)	15 (3,67%)
Total		213 (100%)	408 (100%)

Tabela 9 - Distribuição das causas secundárias dos pacientes com PTI.

Causas da Etiologia Secundária	N	%
Doenças Infecciosas	275	67,4%
Doenças Reumatológicas	82	20,1%
Doenças Hematológicas	19	4,7%
Medicamentosa	14	3,4%
Vacina	9	2,2%
Doenças da Tireoide	7	1,7%
Doenças Dermatológicas	1	0,25%
Doença Gástrica	1	0,25%
Total	408	100%

Gráfico 2. Primeiras cinco causas de diagnósticos das PTI secundárias.



5.3. Avaliação das PTI Primárias nos diferentes estágios

A PTI primária foi classificada, segundo a duração da plaquetopenia, em PTI de recente diagnóstico, PTI persistente e PTI crônica ²⁵. A tabela 10 mostra que dos 213 prontuários de pacientes com PTI primária, foram encontrados 31% (65) com PTI de recente diagnóstico, 28% (60) com PTI persistente e 41% (88) classificados como PTI crônica.

A distribuição da PTI primária, segundo o tempo de duração da plaquetopenia, o gênero e a idade, foi semelhante à distribuição da PTI primária total. Porém, na PTI de recente diagnóstico foi verificado a ocorrência de 60% (39) nas crianças na faixa etária de 1 a 4 anos (14) e na PTI persistente e crônica 61,66%, 56, 81% (37, 50 respectivamente) nos adultos com faixa etária entre 17 a 30 anos (20, 22).

A média da contagem inicial de plaquetas nas três fases da PTI primária foi similar, conforme apresentado na tabela 11, tendo como média geral 33×10^9 cel/L.

Tabela 10. Classificação das PTI primária de acordo com as fases da doença, gênero e idade.

Variável		Classificação da PTI Primária			Total
		Crônica N (%)	Persistente N (%)	Recente diagnóstico N (%)	
Gênero	Feminino	57 (64,77%)	37 (61,66%)	39 (60%)	133
	Masculino	31 (35,23%)	23 (38,34%)	26 (40%)	80
Classificação por idade	Adulto	50 (56,81%)	37 (61,66%)	26 (40%)	113
	Criança	38 (43,19%)	23 (38,34%)	39 (60%)	100
Total		88 (100%)	60 (100%)	65 (100%)	213

Tabela 11. Contagem inicial de plaquetas na PTI primária, segundo as fases da doença.

Contagem de plaquetas (cel/L)	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
PTI Crônica	86	31 x 10 ⁹	28 x 10 ⁹	1 x 10 ⁹	22 x 10 ⁹	92 x 10 ⁹
PTI Persistente	60	38 x 10 ⁹	27 x 10 ⁹	4 x 10 ⁹	40 x 10 ⁹	98 x 10 ⁹
PTI de Recentemente diagnóstico	65	31 x 10 ⁹	26 x 10 ⁹	1 x 10 ⁹	26 x 10 ⁹	90 x 10 ⁹

A contagem plaquetária é necessária para avaliar o risco de sangramento grave, então foi realizada a análise do hemograma dos pacientes com PTI primária para identificar aqueles que apresentaram, em algum momento do acompanhamento, contagem plaquetária \leq a 10×10^9 cel/L²⁴. O total de pacientes identificados foi 85 (40%) do total de casos de PTI Primária, 39% eram adultos (44 pacientes) e 41% eram crianças (41 pacientes). Porém, a análise dos prontuários revelou episódios graves de sangramento somente em 18 indivíduos (8,4%).

A epistaxe foi o sintoma mais apresentado, encontrou-se em 1,9% dos pacientes. O acidente cerebral vascular apresentou-se em 0,9%, o sangramento digestivo (hematoquezia, melena) encontrou-se em 1% dos pacientes (Tabela 12).

Tabela 12. Sangramentos graves apresentados pelos pacientes com PTI Primária.

Variável	Quantidade de episódios de sangramento grave	
	N	%
Epistaxe	4	1,9%
Hematomas	3	1,4%
Hematúria	2	0,9%
Acidente vascular cerebral	2	0,9%
Equimoses	2	0,9%
Metrorragia	2	0,9%
Hematoquezia	1	0,5%
Melena	1	0,5%
Gengivorragia	1	0,5%
Total	18	8,4%

A avaliação da contagem de plaquetas nos episódios graves de sangramento demonstrou uma média de 9×10^9 cel/L, com um desvio padrão de 10×10^9 cel/L, mínimo de 1×10^9 cel/L, máximo de 30×10^9 cel/L.

5.4. Evolução clínica em relação aos tratamentos adotados nos pacientes com PTI primária

Não identificamos no HEMOAM, a existência de nenhum guia de tratamento indicando as condutas a serem adotadas, para os casos de PTI. Este fato nos levou a registrar as respostas aos tratamentos segundo a sequência de tratamentos registrados nos prontuários. Foi considerado como primeira linha de tratamento a primeira medicação utilizada. Em todos os casos, no tratamento de primeira linha, foi utilizado o corticoide; e o tratamento de segunda linha, qualquer outra modalidade terapêutica associada ou não a corticoide.

Considerando o critério de elegibilidade da ABHH^{24, 43} e da PCDP⁷⁵, para o início do tratamento, isto é, a contagem de plaquetas $\leq a 20 \times 100^9/L$ em criança e $\leq a 30 \times 100^9/L$ para os

adultos, teríamos que 127 indivíduos deveriam ter recebido o tratamento medicamentoso; porém, somente 119 receberam tratamento de primeira linha, com a utilização exclusiva de corticoide.

Os oito pacientes restantes receberam conduta expectante, apesar de terem contagem de plaquetas abaixo do qual teria indicação de tratamento farmacológico, pois não apresentaram manifestações hemorrágicas relevantes.

Os critérios de resposta foram definidos de acordo com a padronização de Rodeghiero *et al.*²⁵: resposta completa: contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$; resposta parcial: contagem de plaquetas ≥ 30 e $< 100 \times 10^9/L$ ou pelo menos o dobro do valor basal; sem resposta: contagem de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ ou menos do que o dobro da linha de base. Neste trabalho consideramos como respondedores os indivíduos que apresentaram resposta completa e resposta parcial.

Os pacientes com PTI primária, ao serem expostos ao corticoide como primeira linha de tratamento, podem apresentar resposta, não responder, ou tornar-se dependente do corticoide⁷⁰.

Portanto, dos 213 pacientes com PTI primária, 119 (56%) foram tratados com corticoide como primeira linha de tratamento e os 94 casos restantes (44%), foi adotado conduta expectante.

Dos 119 indivíduos tratados com corticoide como primeira linha de tratamento, 77 (65%) obtiveram Resposta, 6 (5%) não apresentaram resposta ao tratamento e 36 (30%) permaneceram dependentes do uso do corticoide.

O uso de corticoide foi prescrito, inicialmente, para a maioria dos pacientes com diagnóstico de PTI de recente diagnóstico 37 pacientes (57%) e PTI crônica 62 pacientes (70%). Já a maioria dos pacientes com diagnóstico de PTI persistente 40 (67%) realizaram tratamento expectante (tabela 13).

Em todos os pacientes com PTI de recente diagnóstico que receberam tratamento medicamentoso, foi observado resposta ao corticoide, enquanto esta frequência cai para 70% e 42%, nas PTIs persistentes e crônicas, respectivamente. A dependência ao corticoide foi encontrada nas PTIs persistentes e crônicas (25%, 50% respectivamente); e não houve resposta ao corticoide em 5% e 8 % das mesmas (Tabela 13).

Tabela 13. Resultado da conduta terapêutica de primeira linha na PTI primária, segundo o tempo de evolução.

PTI Primária	Com resposta	Dependência à corticoide	Sem resposta	Total tratados	Tratamento Expectante	Total geral
Recente diagnóstico	37 (100%)	0	0	37 (100%)	28 (43%)	65
Persistente	14 (70%)	5 (25%)	1 (5%)	20 (100%)	40 (67%)	60
Crônica	26 (42%)	31 (50%)	5 (8%)	62 (100%)	26 (30%)	88
Total	77 (65%)	36 (30%)	6 (5%)	119 (100%)	94 (44%)	213

Os pacientes que usaram tratamento de segunda linha foram 23 (tabela 14). Deles, 18 pacientes foram tratados com a associação de um imunomodulador mais prednisona e 5 pacientes foram tratados com esplenectomia. Dos primeiros 18 pacientes, 16 (89%) apresentaram resposta ao tratamento e 2 (11%) não responderam. Todos os que realizaram esplenectomia responderam à cirurgia. O imunomodulador utilizado foi azatioprina.

Tabela 14. Dados referente ao tratamento de segunda linha utilizados na PTI primária.

Tratamento realizado	Com resposta	Sem resposta	Total tratados
Imunomodulador + Corticoide	16 (89%)	2 (11%)	18(100%)
Esplenectomia	5 (100%)	0	5(100%)
Total	21(91%)	2(9%)	23(100%)

Episódios de recaída foram identificados em 27 pacientes portadores de PTI primária (13%). A maioria deles são do gênero feminino (63%) e adultos (56%). Destes, 17 (63%) reiniciaram tratamento com a utilização somente de corticoide, 5 (18,5%) foram tratados com corticoide associado a imunomodulador e 5 (18,5%) usaram imunoglobulina humana. Todos os que usaram imunoglobulina humana obtiveram resposta, dos 17 que utilizaram somente corticoide, 16 (94%) responderam e dos 5 que usaram associação do corticoide com o imunomodulador, 4 (80%) obtiveram resposta temporária sendo encaminhados para realização de esplenectomia (Tabela 15).

Tabela 15 - Resultado do tratamento realizados nos casos em que ocorreu recaída.

Tratamento / Resposta	Prednisona	Prednisona + Azatioprina	Imunoglobulina humana	Total
Medicamento	17 (63%)	5 (18,5%)	5 (18,5%)	27 (100%)
Com resposta	16 (94%)	1 (20%)	5 (100%)	22 (88%)
Sem resposta	1 (6%)	4 (80%)*	-	5 (12%)

*Estes casos foram encaminhados para realização de esplenectomia.

Nesta investigação foi identificado como tratamento cirúrgico, a esplenectomia, em 11 casos. A tabela 16 apresenta as características dos pacientes e mostra que 10 (90,9%) pacientes eram do gênero feminino, e 82% eram adultos na faixa etária entre 17 a 30 anos (55%). Duas crianças fizeram esplenectomia e tinham 8 e 4 anos no momento da cirurgia. A indicação da esplenectomia nos pacientes com PTI crônica foi por falha terapêutica em 45,5% e 36,5% por dependência de corticoides. Após a esplenectomia, 9 pacientes apresentaram resposta completa (82%), um apresentou resposta parcial e um não apresentou resposta.

Tabela 16. Descrição dos pacientes que realizaram esplenectomia.

Variável	N	%	
Gênero	Feminino	10	90,9%
	Masculino	1	9,1%
Idade	Adulto	9	82%
	Criança	2	18%
Faixa etária	1 a 8 anos	2	18%
	17 a 30 anos	6	55%
	31 a 40 anos	1	9%
	41 a 50 anos	2	18%
Indicação da Esplenectomia	Dependência de esteroides	4	36,5%
	Falha terapêutica	5	45,5%
	Não registrado	2	18%
Resposta pós-esplenectomia	Completa	9	82%
	Parcial	1	9%
	Refratária	1	9%

O tempo de acompanhamento dos pacientes com PTI primária, na instituição, foi em média de 18,8 meses (Tabela 17). O tempo médio em que os portadores de PTI crônica levaram em apresentar a primeira recaída foi de 17,2 meses. A análise do tempo de acompanhamento dos pacientes com PTI primária até a realização da esplenectomia foi em média de 22 meses e após a realização da cirurgia, o tempo de acompanhamento foi em média de 25 meses.

Tabela 17. Análise do tempo de acompanhamento das PTI primárias.

Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Tempo de acompanhamento das PTI primárias	213	18,8	22,7	0	7	86
Tempo da 1º avaliação até a 1º recaída.	27	17,2	13,4	3	17	46
Tempo de acompanhamento pré-esplenectomia	11	22	16	4	20	54
Tempo de acompanhamento pós-esplenectomia	11	25	20	2	24	60

Dos 213 pacientes com diagnóstico de PTI no período de 2012 a 2019, foi possível identificar que 53 pacientes continuam em acompanhamento; 47 tiveram alta por cura ou recuperação completa da contagem de plaquetas; 77 abandonaram o tratamento; 7 foram encaminhados para outros serviços e em 29 não foi registrado o desfecho.

6. Discussão

Esta pesquisa constitui o primeiro estudo dos casos de PTI que ocorreram no estado do Amazonas e que foram acompanhados no único centro especializado de referência para o tratamento das doenças do sangue (HEMOAM) na rede pública do SUS. No período de 2012 a 2019, foram analisados 621 casos de PTI.

Um serviço especializado numa área, usualmente corresponde a um único local de referência que presta uma atenção especializada naquele ramo científico em toda uma região territorial. No estado do Amazonas, corresponde ao HEMOAM, como centro de referência acompanhar estes pacientes, para que eles tenham acesso a um tratamento eficaz e com qualidade, além de ser brindado por pessoal qualificado, aqui exercem cerca de 90% de todos os hematologistas que atuam no Estado.

Dos 621 casos de PTI estudados, 346 (56%) foram provenientes da Cidade de Manaus e este número deve expressar a maioria dos casos que ocorreram na cidade naquele período, pois os casos de trombocitopenia diagnosticados na cidade, em geral são encaminhados para acompanhamento no HEMOAM pela facilidade do acesso.

Por essa razão o cálculo da incidência para a população da cidade de Manaus, pode expressar a realidade do risco. O mesmo não pode ser afirmado em relação aos casos procedentes dos municípios do interior, pois muitos não chegam a ser encaminhados ou avaliados, pelas grandes distâncias entre alguns municípios e a capital, onde encontra-se o HEMOAM, mostrando assim a dificuldade de acesso que apresentam as populações destas regiões aos serviços de saúde públicos e especializados nesta área. Isso influencia diretamente nos subregistros epidemiológicos de diversas doenças, entre elas a PTI, podendo mostrar falsas taxas de incidências.

No período estudado, a incidência média para a população de Manaus foi de 2,1 variando de 1,0 a 2,8 por 100.000 habitantes. Este valor, não difere das incidências encontradas em outros estudos³³. Entretanto a distribuição dos casos novos, em cada ano do estudo, revela que nos anos de 2013 e 2016 houve um número maior que nos outros anos e que a partir de 2016, foi observado uma redução de novos casos.

Ao examinarmos a taxa de incidência da infecção pela Dengue no estado do Amazonas no período de 2011 a 2018, vemos que tanto os maiores números de casos foram no ano de 2013, tendo reduções a partir de 2017, podendo ter relação com o comportamento da epidemia de Dengue no período (gráfico 3).

Gráfico 3. Incidência da Dengue no Estado do Amazonas, de 2011 a 2019.



<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/boletins-epidemiologicos/por-assunto>

Além disso, verificamos que entre os meses de dezembro a maio, se identificou a maioria dos pacientes com PTI (67%). Esta possível sazonalidade, encontra-se também na epidemia da Dengue no Amazonas. De Moraes *et al*, encontraram que os dados de dengue de 2001/2012 demonstraram a existência de sazonalidade pronunciada nas capitais da Amazônia, com picos acentuados de janeiro a março (Rio Branco, Manaus, Belém e Palmas) ¹⁰³ que é o período mais chuvoso nesta região, pelo que além da dengue, existem outras doenças tropicais características da zona que cursam com trombocitopenias isoladas e podem influenciar nas alças de PTI secundária.

As características sócio-demográficas dos pacientes com PTI, foi semelhante ao encontrado em outros estudos publicados previamente em Taiwan ⁷⁶, Espanha ⁷⁷, França ⁷⁸, Canadá ⁷⁹, e China

⁸⁰, os quais também demonstraram o predomínio do gênero feminino. Na França foi encontrado 50,4% (país com o menor percentual de mulheres com PTI), Canadá 62,5% e na China 86%, onde foi descrito o maior percentual de PTI ocorrendo no gênero feminino.

No Brasil existem poucos estudos que investigaram o perfil dos pacientes com PTI e estes apresentaram ocorrência de PTI no sexo feminino entre 61% e 83% ⁸¹⁻⁸³. Em todas as pesquisas nacionais e internacionais houve predomínio do gênero feminino, corroborando com os achados desta investigação.

Este estudo, identificou que a maioria dos casos de PTI ocorrem em adultos, a mesma observação encontrada no estudo de Hung G *et al*, realizado em Taiwan, onde foi identificado que 71% das PTIs ocorreram na população adulta ⁷⁶.

A análise da frequência em relação aos grupos etários, demonstra que entre os adultos, houve uma maior frequência no grupo de indivíduos com idade entre 17 e 40 anos, assim como nos indivíduos com idade de 60 anos ou mais. Este comportamento de tendência bimodal, entre os indivíduos adultos, foi melhor evidenciado em estudo conduzido no Reino Unido com 1145 portadores de PTI ¹⁰⁶.

Em nosso estudo, a idade média de ocorrência da PTI em adultos foi de 42 anos, diferente do que é apresentado em outros estudos, particularmente os realizados em países com expectativa de vida maiores: no Canadá ⁷⁹ (83 anos) e na França ⁷⁸ (82 anos), a idade média dos pacientes apresentada nestes países foi de 50 e 65 anos respectivamente. Na Rússia ¹⁰⁴, no entanto, foi descrita uma média de 44 anos nos adultos, com uma expectativa de vida menor para o ano 2015 de 72 anos, apresentando o mesmo comportamento na nossa população. Entre as crianças a idade média de ocorrência foi aos 5 anos, igual à descrita no estudo realizado na Espanha ⁸⁴ e na França ¹⁰⁵.

O predomínio da raça parda neste estudo pode ser justificado pelas características da população Amazonense. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) do ano de 2020 identificou que 66,9% da população é parda ⁸⁵. Como outros estudos realizados com diferentes populações raciais, também identificaram o predomínio da raça encontrada na população em geral. O estudo de Hung G *et al*, refere que não existe predomínio por raça específica, podendo acometer indivíduos de diferentes origens ⁷⁶.

O grau de escolaridade não foi descrito em nenhum estudo que investigou os pacientes com PTI e nesta pesquisa houve o predomínio do ensino médio completo na população adulta. A análise foi prejudicada pela elevada falta de registros, pois 62,96 % dos prontuários não apresentavam essa informação.

A procedência dos pacientes com PTI são do Amazonas (83%) e dos estados vizinhos (10,47%). No estado, a maioria dos pacientes são procedentes da capital e os procedentes do interior, a maioria são das regiões mais próximas da capital. Certamente as grandes distancias, as dificuldades de locomoção, o tipo de transporte dos municípios do interior e das zonas rurais para a Capital Manaus, são as razões principais para o reduzido número de casos de PTI provenientes do interior do Estado. Muitos municípios distantes são lugares isolados, com limitações aos serviços públicos, entre eles a saúde o que traz um desconhecimento da realidade dessas populações. Além disso, segundo dados do IBGE (2020), mais da metade da população do estado reside em Manaus ⁸⁵ e a outra metade reside na sede dos municípios ou espalhadas na calha dos rios amazônicos.

Os determinantes ambientais, como aquecimento global e mudanças climáticas, que influenciam os ecossistemas, assim como o surgimento ou reemergência de doenças, particularmente as infecciosas ⁸⁶, são fatores contribuem para as causas de PTI ⁷⁶.

Em nosso estudo, a PTI secundária foi a mais diagnosticada (65,7% dos casos). A frequência de PTI secundária variou, sensivelmente, entre vários estudos: Hung G, *et al*, encontraram 17,4% dos pacientes com PTI de causas secundárias ⁷⁶, Palau J *et al*, encontraram 10,5% ⁷⁷ e Moulis G *et al*, identificaram 20,3% ⁷⁸. Esta diferença pode ser explicada primeiramente, pela utilização de critérios de classificação de PTI diferente à recomendação do IWG ²⁵, como ocorreu no estudo espanhol, onde identificou como PTI primária aqueles pacientes com PTI associada a medicações, infecção viral prévia, possíveis casos de pseudo-trombocitopenia, pacientes com história familiar positiva para trombocitopenia, casos com anormalidades na coagulação, entre outros, alterando a proporção de casos de PTI secundária e PTI primária ⁷⁷.

A prevalência das diferentes condições e / ou patologias causadoras de PTI secundária varia nas diferentes populações de estudo. No estudo espanhol ⁷⁷, 1,8% dos casos de PTI foi secundária a HIV/HCV/HBV; uma frequência similar foi apresentada no Reino Unido ¹⁰⁶, 2,0% relacionada

ao HIV/HBV/HCV; já em estudo realizado por Hung, *et al* no Taiwan ⁷⁶ a principal causa foi LES (21.8%) seguido da infecção pelo HCV (16.9%) e o HBV (13.4%); enquanto no nosso estudo, encontramos 7,8% de casos secundários ao HIV, 3,4% devidos ao HCV e 1,2% de HBV. Além disso, 14,7 % de casos de PTI secundária foi relacionada a colagenose, cifra bem mais elevada do que a encontrada em alguns estudos internacionais ^{77, 78}.

No período de 2012 a 2018 a taxa de detecção de AIDS no Amazonas, variou de 20 a 25 por 100.000 habitantes e, no mesmo período, o número de casos notificados de HIV foi de 139 para 1671 casos. Esta elevação da frequência também ocorreu com as hepatites B e C, em torno de 17 e 9 por 100 mil habitantes, respectivamente.

A distribuição dos casos de PTI primária e secundária, segundo o gênero e faixa etária, não apresentou diferenças em relação às descritas em outros estudos ^{76, 77}.

Uma das classificações da PTI primária é realizada de acordo com as fases da doença em: recente diagnóstico, persistente e crônica ²⁵. Ao realizar esta classificação, neste estudo, foi identificado o predomínio da PTI crônica. Estudos internacionais também identificaram que a PTI crônica é mais frequente ^{78, 79}, porém o estudo realizado por Hung, no Taiwan, identificou o predomínio da PTI de recente diagnóstico ⁷⁶.

Ao analisarmos adultos e crianças separadamente, identificamos que a PTI crônica é mais frequente em adultos e a PTI de recente diagnóstico, nas crianças. Hung G *et al*, identificaram o predomínio da PTI de recente diagnóstico nos adultos e crianças ⁷⁶. Melo *et al*, refere que embora benigna, em adultos a PTI tem alto índice de evolução para a forma crônica ⁸². Nenhum estudo realizado no Brasil investigou os casos de PTI de acordo com as fases da doença.

A contagem de plaquetas é um parâmetro fundamental para identificar a gravidade da doença e as condutas, além de avaliar o risco que cada paciente possui em apresentar sangramentos graves. A média da contagem plaquetária foi de $33 \times 10^9/L$ (mínimo de $1 \times 10^9/L$ e máximo de $98 \times 10^9/L$), resultado similar ao encontrado em outros estudos. ^{76, 77, 78, 84, 87, 88}.

Neste estudo, identificamos que 67% dos pacientes apresentaram sangramentos em algum momento do seu seguimento. Resultados similares foram encontrados na Espanha ⁷⁷ (72%), Canada ⁷⁹ (85,1%) e China ⁸⁰ (83.7%). Na Franca foi relatado somente 50,9% ⁷⁸. No entanto o

sangramento grave foi encontrado somente em 8,4% dos pacientes, de acordo com a classificação da NCI. Um estudo realizado no Canadá evidenciou que 56.5% da população estudada apresentou episódios graves de sangramento durante o seguimento⁷⁹, na Europa^{76,77,78} reportou-se uma média de 2%, porém foram usados diferentes escores de sangramento para tais avaliações.

Os pacientes apresentam-se com sangramentos graves quando mostram grau 3 ou 4 da classificação da NCI³² e refere-se aqueles que requerem de transfusões por apresentarem risco de vida ou potencial comprometimento funcional permanente (Tabela 9). Encontrou-se a Epistaxe como o mais frequente (1,9%), o AVC 0,9%, Hematúria 0,9%, Hematoquezia 0,5%, Melena 0,5%, entre outros. Nesses casos, a contagem média de plaquetas foi de $9 \times 10^9/L$.

Atualmente, segundo recomendações da ABHH^{24, 43} e da PCDP⁷⁵, o tratamento farmacológico é indicado para pacientes adultos que apresentem contagem plaquetária $\leq 30 \times 10^9$ cel/L e crianças $\leq 20 \times 10^9$ cel/L, também para aqueles que apresentem sangramentos importantes, independentemente da contagem de plaquetas^{43, 77}. Por outro lado, nem todos os pacientes que apresentem plaquetas abaixo do limite para o tratamento o fazem, pois as condições clínicas dos pacientes interferem na indicação.

A conduta expectante foi adotada em 44% dos pacientes e a taxa de tratamento farmacológico na primeira consulta foi empregada em 56%, muito próxima da descrita por Moulis G *et al* (60,2%)⁷⁸, porém somente 65% dos mesmos obtiveram resposta completa. Cifras maiores de respostas foram reportadas por Palau, J *et al.*⁷⁷ e Neylon, A J *et al.*¹⁰⁷.

A análise das respostas em relação às fases da doença, identificou que na PTI de recente diagnóstico todos os pacientes responderam satisfatoriamente, já na PTI persistente 70% dos pacientes que usaram o tratamento responderam e na PTI crônica somente 42% respondeu. Com esse resultado foi possível concluir que a resposta ao tratamento vai diminuindo ao longo do tempo e dificultando a compensação da doença.

Tiveram dependência de corticoide 30% dos pacientes que o usaram inicialmente, e a maioria destes casos são de PTI crônica. Esta condição foi necessária para manter uma contagem plaquetária segura com estabilidade da doença.

É recomendado que na dependência de corticoides seja indicado a segunda linha de tratamento ⁷⁵, devido as reações adversas quando utilizados por tempo prolongado ⁹⁴, os quais são comuns em 80% dos pacientes que fazem seu uso, principalmente aumento de peso (16%), alterações psicológicas (humor, depressão) (14%), cansaço (13%) e alteração musculoesquelética (mialgia) (11%) ^{42, 82}, também é indicado naqueles pacientes que não obtiveram resposta ⁷⁵.

Na análise da resposta ao tratamento medicamentoso de segunda linha, foi identificado que 15% (18) dos pacientes que receberam tratamento inicial, utilizaram corticoide associado a Azatioprina e 90% deles obtiveram resposta. No passado, a azatioprina não era o principal fármaco de escolha na terapia de segunda linha, porém na atualidade pode ser utilizado de acordo com os critérios médicos e a disponibilidade de acesso ^{75, 94}.

A PCDP ⁷⁵ e a ASH ³¹, recomendam o uso do rituximabe e TPO-RA, porém no período de estudo da instituição, estes não foram prescritos com frequência. Pode-se concluir que a baixa indicação destes medicamentos pode ser justificada pela falta de acesso aos fármacos e/ou custo elevado dos mesmos, bem como a eficácia do uso da azatioprina quando associada ao corticoide, devido ao sinergismo terapêutico. Cabe mencionar que os TPO-RA foram acrescentados na última atualização do protocolo do Ministério de Saúde ⁷⁵, e para sua prescrição devem de ser solicitados com antecedência, mesmo sendo um procedimento demorado muitos pacientes beneficiam-se do seu uso.

Episódios de recaída podem ser apresentados pelos pacientes que já tiveram melhora clínica e laboratorial, e apresentam uma nova queda da contagem plaquetária. Nestes casos é justificado que os pacientes iniciem tratamento reutilizando os fármacos de primeira linha e escalonando de acordo com a evolução da resposta. Neste estudo 13% (27) dos pacientes com PTI primária apresentaram recaída, a mesma quantidade foi descrita por Palau *et al* ⁷⁷.

A esplenectomia também representa um recurso importante utilizado no tratamento da PTI primária, principalmente naqueles pacientes que não apresentaram resposta satisfatória ao uso das terapias farmacológicas ⁹⁵. Neste estudo poucos pacientes realizaram esplenectomia, 11 (5,2%) e 91% dos que fizeram a cirurgia apresentaram resposta favorável.

Outros estudos realizados apresentaram resultados similares quanto ao percentual de pacientes com PTI que realizaram a cirurgia, 3,5% ⁷⁷, 8,8% ⁸⁷, 6,5% ⁸⁸, 7% ⁸⁹. Quanto a resposta ao tratamento também houve similaridade, 93% ⁷⁷, 82% ⁸⁷, 75% ⁸⁸, 60% ⁸⁹.

Estes achados revelam que, apesar de ser um procedimento invasivo, a esplenectomia é um recurso importante para o tratamento da PTI. Witkowski M *et al*, relatam que sua eficácia é influenciada pela diminuição da produção de anticorpos antiplaquetários além de exercer controle significativa na resposta do anticorpo contra a plaqueta e nos padrões de migração de subconjuntos de linfócitos ^{95,96}.

A maioria dos pacientes que realizaram a esplenectomia tentaram outras formas de tratamento, porém sem sucesso, elevando o tempo de acompanhamento médico entre o diagnóstico e a esplenectomia. Oliveira *et al*, identificou a média de tempo de 22 meses entre o diagnóstico e a esplenectomia ⁸⁸, resultado igual ao encontrado nesta pesquisa.

Apesar de ter um provável subregistro das PTIs procedentes do interior do Amazonas, acredito que não tem muito impacto em relação ao tratamento empregado, já que mesmo no interior o acesso ao corticoide é possível, e a maioria dos pacientes respondem satisfatoriamente. É presumível que aqueles pacientes com maiores dificuldades no controle da doença sejam os que trasladem-se até a capital, Manaus em busca de uma atenção especializada.

7. Conclusões

Este estudo permitiu conhecer as características sociodemográficas e clínicas dos portadores de PTI acompanhados no serviço de hematologia da Fundação HEMOAM e avaliar as respostas aos tratamentos empregados de acordo com os recursos disponíveis.

Evidenciou que a PTI é mais comum em mulheres com faixa etária de 1 a 4 anos e 17 a 30 anos e que este perfil dos pacientes com PTI é semelhante ao encontrado em outros estudos nacionais e internacionais.

A incidência média, no período do estudo, para a população da cidade de Manaus, foi de 2,1 casos por 100.000 habitantes.

A maioria dos casos de PTI identificados são de origem secundária e a maioria decorrente de doenças infectocontagiosas e doenças do colágeno e este perfil reflete as condições epidemiológicas das doenças de transmissão sexual e difere do perfil de outros estudos em outras populações.

Entre os casos de PTI primária houve predomínio da PTI de recente diagnóstico nas crianças e PTI crônica nos adultos.

Dos casos de PTI primária, 44 % não receberam tratamento no atendimento inicial e 66% receberam tratamento de primeira linha.

O corticoide foi o medicamento de primeira linha prescrito na primeira avaliação para a maioria dos pacientes com diagnóstico de PTI crônica e de recente diagnóstico, enquanto os pacientes com PTI persistente realizaram principalmente o tratamento expectante.

A frequência de respostas ao tratamento de primeira linha, assim como ao tratamento medicamentos de segunda linha foram de 95 e 90 %, respectivamente e estes são semelhantes ao descrito em outros estudos.

O recurso terapêutico da esplenectomia foi adotado após ciclos de tratamento medicamentoso e foi eficaz na maioria dos casos.

Este estudo evidencia que as condições sanitárias da população abrangida neste levantamento, determina um número expressivo de casos de PTI secundária, indicando a necessidade de medidas que elevem o controle dos agravos que levam a PTI.

Estes resultados evidenciam que a instituição estudada apresenta opções de tratamento limitadas, com poucas alternativas para os pacientes que não respondem ao tratamento de primeira linha. Assim, torna-se necessário buscar estratégias que possibilitem a inclusão de outras drogas terapêuticas para esses pacientes.

8. Referência bibliográfica

- 1.- Mendelsshon A, Frenette PS. Hematopoietic stem cell niche maintenance during homeostasis and regeneration. *Nat Med.* 2014;20(8):833-46.
- 2.- Eaves C. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality. *Blood.* 2015(17):2605-13.
- 3.- Lefrancais E, Ortiz-Munoz G, Cadrillier A, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature* 2017; 544: 105e9
- 4.- Rodak B, Carr J. *Clinical Hematological Atlas.* Elsevier. 5 ed. 2017
- 5.- Thelml H et col. *Color Atlas of Hematology: Practical Microscopic and Clinical Diagnosis.* 2nd revised edition. Munich, Germany, 2004 ed Thieme.
- 6.- Ruiz Gil W. Diagnosis and treatment of Immune thrombocytopenic purpura. *Rev Med Hered.* 2015; 26:246-255.
- 7.- Ghoshal K., Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *The Scientific World Journal.* 2014;2014:16.
- 8.- Thomas M. R, Storey R. F. The role of platelets in inflammation. *Thrombosis and Haemostasis.* 2015;114(3):449–458. doi: 10.1160/TH14-12-1067.
- 9.- Herter J. M., Rossaint J., Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2014;12(11):1764–1775. doi: 10.1111/jth.12730.
- 10.- Berndt M. C., Metharom P., Andrews R. K. Primary haemostasis: newer insights. *Haemophilia.* 2014;20(4):15–22. doi: 10.1111/hae.12427.
- 11.- Ozaki Y., Suzuki-Inoue K., Inoue O. Platelet receptors activated via multimerization: glycoprotein VI, GPIb-IX-V, and CLEC-2. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2013;11(1):330–339. doi: 10.1111/jth.12235.
12. Lee R. H., Bergmeier W. Platelet immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) and hemITAM signaling and vascular integrity in inflammation and development. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2016;14(4):645–654.
13. - Stegner D., Nieswandt B. Platelet receptor signaling in thrombus formation. *Journal of Molecular Medicine.* 2011;89(2):109–121.
- 14.- Seong-Hoon Yun, Eun-Hye Sim, et al. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 9060143.

- 15.- Kate McArthur, Chappaz S, Benjamin T. Kile. Apoptosis in megakaryocytes and platelets: the life and death of a lineage. *Blood* (2018) 131 (6): 605–610.
- 16.- Mason KD, Carpinelli MR, Fletcher JI, *et al.* Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. *Cell*. 2007; 128(6):1173-1186.
- 17.- Jobe SM, Wilson KM, Leo L, *et al.* Critical role for the mitochondrial permeability transition pore and cyclophilin D in platelet activation and thrombosis. *Blood*. 2008; 111(3):1257-1265.
- 18.- Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJJ, *et al.* Increased peripheral platelet destruction and caspase-3-independent programmed cell death of bone marrow megakaryocytes in myelodysplastic patients. *Blood*. 2005;105(9):3472-3479.
- 19.- Kaushansky K. The thrombocytopenia of cancer. Prospects for effective cytokine therapy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(2):431-455.
- 20.- Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, *et al.* Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004;103(2):500-506.
- 21.- Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017; 129(21): 2829–2835. doi: 10.1182/blood-2017-03-754119.
- 22.- Page L, Psaila B, *et al.* The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. Journal Compilation, 2007 Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*, 138, 245–248.
- 23.- Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2019;381:945-55
- 24.- Castro Margareth *et al.* Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, São Paulo, vol.40 n.1, p 50-74, feb. 2018.
- 25.- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11):2386-2393.
- 26.- Cirasino L, Robino AM, *et al.* Reviewed diagnosis of primary and secondary immune thrombocytopenic purpura in 79 adult patients hospitalized in 2000–2002. *Blood Coagul Fibrinol*. 2011;22(1):1–6

- 27.- M. Rinaldi, C. Perricone, O.-D. Ortega-Hernandez, R. Perricone, and Y. Shoenfeld, “Immune thrombocytopaenic purpura: an autoimmune cross–link between infections and vaccines,” *Lupus*, vol. 23, no. 6, pp. 554–567, 2014.
- 28.- Russo G, *et al.* AIEOP-ITP Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Ped Blood Cancer*. 2011; 56(2): 273-278.
- 29.- Biglia Ba, *et al.* Púrpura trombocitopênica imunomediada x lúpus eritematoso sistêmico. HEMO 2017 S195.
- 30.- Arnold DM, *et al.* Approach to the Diagnosis and Management of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. Volume 27, Issue 3, July 2013, Pages 137-145.
- 31.- Neunert C, Terrell R D, *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 10 December 2019. vol 3, Number 23.
- 32.- National Cancer Institute: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE v4.03:2010.
- 33.- Terrell DR *et al.* The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am. J. Hematol*, 2010.85(3):174–180.
- 34.- Bavunoglu I, Es, kazan AE, *et al.* Treatment of patients with immune thrombocytopenia admitted to the emergency room. *Int J Hematol*. 2016; 104(2):216–22.
- 35.- Neunert C *et al.* Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015;13(3):457-464.
- 36.- Arnold DM, *et al.* Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *The American Society of Hematology*, 2017, v. 1, n. 25.
- 37.- George, J *et al.* Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Initial treatment and prognosis. 2016.
- 38.- Jenny M. Despotovic and Amanda B. Grimes. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):405-411. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.405.
- 39.- Bussel JB. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Clinical features and diagnosis. 2020.
- 40.- George JN *et al.* Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis. 2020.

- 41.- Kühne T: Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie* 2017;37:36–44
- 42.- Kuehne T, Schifferli A: A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. *Blood* 2016;128: 3741.
- 43.- Pellegrini JA, *et al.* Guidelines on the diagnosis of primary immune thrombocytopenia in children and adolescents: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. 2012
- 44.- Rajan SK, Espina BM, Liebman HA. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005; 129(6):818–24
- 45.- Aljarad *et al.* The impact of helicobacter pylori eradication on platelet counts of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *BMC Hematology* (2018) 18:28.
- 46.- Koyama S, *et al.* Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenic purpura in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2012;87(1):15-21.
- 47.- Liao R, Tang P *et al.* Platelet count on preoperative day 1 predicts the long-term responses to laparoscopic splenectomy for Chinese patients with medically refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Liao *et al.* *BMC Surgery* (2018) 18:108.
- 48.- Chaturvedi S, Arnold D, McCrae K. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood.* 2018 Mar 15; 131(11): 1172–1182.
- 49.- Fischer A, Gressler M (2007) Delta Notch and then? Proteins interactions and proposed modes of repression by Hes and Hey b HLH factors. *Nucleic Acid Res* 35:4583–4956.
- 50.- Radtke F, MacDonald HR, Tacchini-Cottier F (2013) Regulation of innate and adaptive immunity by Notch. *Immunology* 13:427–437
- 51.- Gawdat R, Hammam A, Ezzat D. Correlation of Notch1/Hes1 Genes Expression Levels in Egyptian Paediatric Patients with Newly Diagnosed and Persistent Primary Immune(Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura. *Indian J Hematol Blood Transfus* (July-Sept 2016) 32(3):362–367.
- 52.- Yu J, Hua M *et col.* NF-κB-94ins/del ATTG Genotype Contributes to the Susceptibility and Imbalanced Th17 Cells in Patients with Immune Thrombocytopenia. *Journal of Immunology Research*, vol. 2018, Article ID 8170436, 12 pages, 2018.
- 54.- Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017;6(2):E16-E16.

- 55.- Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood* 2008;112:1147-1150.
- 56.- Najaoui A, Bakchoul T, Stoy J, et al. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol* 2012;88:167-174.
- 57.- McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004;103:1364-1369.
- 58.- Rocha AM, Souza C, Rocha GA, et al. The levels of IL-17A and of the cytokines involved in Th17 cell commitment are increased in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2011;96:1560-1564.
- 59.- Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood* 2010;116:4639-4645.
- 60.- Olsson B, Andersson PO, Jernås M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 2003;9:1123-1124.
- 61.- Kaushansky K *et al.* *Williams Hematology*. 9. ed. New York, USA. Ed. McGraw-Hill Education, 2016.
- 62.- Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGrawHill, 2015.
- 63.- Rodeghiero F, Miche M, *et al.* Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *BLOOD*, 4 April 2013. Vol 121, Number 14.
- 64.- Samson M, *et al.* Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. 2019 *Cureus* 11(10): e5849. DOI 10.7759/cureus.5849.
- 65.- Hoffbrand AV *et al.* *Color atlas of clinical hematology. Molecular and Cellular Basis of Disease*. 5. ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd, 2019.
- 66.- Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002;8(1): 73–6.

- 67.- Neunert C, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Review Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1): 568-575.
- 68.- Mithoowani S, Gregory-Miller K, *et al.* High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016; 3:e489.
- 69.- Matzdorffa A, Meyer O, *et al.* Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group. *Oncol Res Treat* 2018;41(suppl 5):1–30
- 70.- Xueqing Dou & Renchi Yang. Current and emerging treatments for immune thrombocytopenia. *Expert Review of Hematology*, (2019). Vol 12, pag 723-732 DOI: 10.1080/17474086.2019.1636644.
- 71.- George JN *et al.* Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Second-line and subsequent therapies. 2016.
- 72.- Bylsma L, Fryzek J, *et al.* Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am J Hematol*. 2019;94:118–132.
- 73.- Ghanima W, Godeau B, *et al.* How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012; 120:960.
- 74.- Weibert KE, Mittal R, *et al.* A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102(13):4306–11.
- 75.- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Portaria conjunta Nº 9, de 31 de julho de 2019.
- 76.- Hung G, Lee C, *et al.* Incidence of immune thrombocytopenia in Taiwan: a nationwide population-based study. 2018; 58 (11): 2712-2719. PMID: 30311951 DOI: 10.1111 / trf.14915
- 77.- Palau J, Sancho E, *et al.* Characteristics and management of primary and other immune thrombocytopenias: Spanish registry study. (2017) *Hematology*, 22:8, 484-492.
- 78.- Moulis G, Germain J *et al.* The CARMEN Investigators Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol*. 2017;92:493–500
- 79.- Arnold D, Nazy I, *et al.* Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. © 2017 by The American Society of Hematology 2017; 1(25). DOI: 10.1182/ bloodadvances.2017010942

- 80.- Liu Y, Chen S, *et al.* Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease. *Medicine* (2016) 95:50.
- 81.- Junior GSC *et al.* Avaliação da incidência, principais etiologias e perfil epidemiológico dos pacientes portadores de plaquetopenia avaliados em um ambulatório de hematologia geral de adultos. *Rev Bras Hematologia*, v 39, p 196, nov, 2017.
- 82.- Melo NVM, *et al.* A jornada do paciente com trombocitopenia imune (PTI) no Brasil: percepções do tratamento. *Rev Bras Hematologia*, v 39, nov, 2017.
- 83.- Balbino AC, *et al.* Avaliação dos pacientes portadores de púrpura trombocitopênica imune: um estudo retrospectivo de 14 anos. *Rev Bras Hematologia*, v 39, nov, 2017.
- 84.- Solís B, Molina F, *et al.* Revision de las purpuras trombocitopénicas en nuestra unidad durante 10 años. Vol. 62. Num. S2. Pag 245-263 (Junio 2005)
- 85.- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo populacional. (2020).
- 86.- Pecl GT, Araújo MB, Bell JD, *et al.* Biodiversity redistribution under climate change: impacts on ecosystems and human well-being. *Science* 2017;355:eaai9214.
- 87.- Ribeiro RA, *et al.* Estudo clínico-epidemiológico e avaliação das terapias empregadas em pacientes adultos portadores de trombocitopenia imune (PTI) do serviço de Hematologia de Hospital Universitário em Fortaleza – Centro de Referência no Ceará. *Rev Bras Hematologia*, v 39, nov, 2017.
- 88.- Oliveira LCP, *et al.* Trombocitopenia imune (PTI): manejo em um grande hospital terciário. *Rev Bras Hematologia*, v 39, nov, 2017
- 89.- Depre´ F, Aboud N, *et al.* Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice. (2018) *PLoS ONE* 13(6): e0198184.
- 90.- Salama A. Emerging drugs for immune thrombocytopenia (ITP). *Expert Opin Emerg Drugs*. 2017; 22: 27–38. <https://doi.org/10.1080/14728214.2017.1294158> PMID: 28253829
- 91.- Cuker A, Neunert CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016; 128: 1547–54. PMID: 27053529
- 92.- Song JC, Liu SY, *et al.* Expert consensus on the diagnosis and treatment of thrombocytopenia in adult critical care patients in China. *Military Medical Research* (2020) 7:15
- 93.- Jang JH, Kim JY, *et al.* Management of immune thrombocytopenia: Korean experts recommendation in 2017. *Blood Res* 2017;52:254-63.

- 94.- Terrell D *et al.* Immune Thrombocytopenia (ITP): Current Limitations in Patient Management. *Medicina* 2020, 56, 667; doi: 10.3390/medicina56120667.
- 95.- Witkowski M, Witkowska M, *et al.* Autoimmune thrombocytopenia: Current treatment options in adults with a focus on novel drugs. *Eur J Haematol.* 2019;103:531–541.
- 96.- Aslam R, Kapur R, Segel GB, *et al.* The spleen dictates platelet destruction, anti-platelet antibody production, and lymphocyte distribution patterns in a murine model of immune thrombocytopenia. *Exp Hematol.* 2016;44(10)::924-930.e1.
- 97.- Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, *et al.* Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol.* 2018;93:921-930.
- 98.- Newland A, *et al.* Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy* (2018) 10(1), 9–25.
- 99.- Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, *et al.* Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol.* 2019;93:921-939
- 100.- Smith B, Kiessling A, Lledo-Garcia R, *et al.* Generation and characterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, rozanolixizumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration. *MAbs.* 2018;10:1111-1130.
- 101.- Robak T, Kaźmierczak M, Isidro Jarque I, *et al.* Safety and efficacy of an anti-FCRN antibody, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia: interim results of a phase ii, multiple-dose study. *HemaSphere.* 2019;3:379.
- 102.- Robak T, Windyga J, Trelinski J, *et al.* Rozrolimupab, a mixture of 25 recombinant human monoclonal RhD antibodies, in the treatment of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012;120:3670-3676.
- 103.- De Moraes, BC *et al.* “Sazonalidade nas notificações de dengue das capitais da Amazônia e os impactos do El Niño/La Niña”. *Cad. Saúde Pública* 2019; 35(9):e00123417. Doi: 10.1590/0102-311X00123417
- 104.- Anait L. Melikyan, *et al.* Incidence of Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Adults in One Region of Russia, *Blood* (2016) 128 (22): 4941.
- 105.- Grimaldi-Bensouda, Lamiae *et al.* Childhood immune thrombocytopenia: A nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer;* 64(7) 2017 Jul.

106.- W. Marieke Schoonen *et al.* Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* Abril de 2009; 145 (2): 235-44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x.

107.- Annette J. Neylon, *et al.* Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *British Journal of Haematology*, 2003, 122, 966–974.

9. Anexos

Anexo N° 1. Instrumento de coleta de dados.

1. Avaliação das características sociodemográficas

1. N° prontuário (_____)
2. Qual é a data de avaliação? (Dia/mês/ano) (___)/(___)/(_____)
3. Qual é a data de nascimento do paciente? (Dia/mês/ano) (___)/(___)/(_____)
4. Qual é o gênero do paciente? Masculino (___) Feminino (___)
5. Qual é a procedência do paciente? Capital (___) Interior (___) Em caso seja do interior, especifique o município (___) Outro estado (___) Outro país (___) Não registrado (___)
6. Qual é a raça do paciente? Branca (___) Preta (___) Amarela (___) Cobriza (___) Parda (___) Não registrado (___)
7. Qual é a escolaridade do paciente? Analfabeto (___) Ensino Fundamental básico (___) Ensino Médio (___) Ensino Superior (___) Não aplica (< de 6 anos) (___) Não registrado (___)

2. Avaliação de acompanhamento clínico e laboratorial

Avaliação de acompanhamento clínico. Responder com sim (S) ou não (N), *I: Insidioso (> 2 semanas antes do diagnóstico) ou S: Súbito, Encaminhamento (ao especialista encaminhado).

Variável/ Data					
Queixa principal					
Início dos sintomas*					
Petequias					
Epistaxis					
Equimoses					
Gingivorragia					
Menorragia					
Metrorragia					
Hematoma					
Hemorragia cerebral					
Hemorragia retiniana					

Hemorragia gastrointestinal					
Hemorragia geniturinária					
Outra hemorragia					
Infecção, especifique					
Tratamento para o Helicobacter Pylori					
Encaminhamento					
Tratamento farmacológico					

Avaliação do acompanhamento laboratorial. Deve-se colocar o resultado exato do exame ou NR: não realizado.

Resultado/Data					
Hemoglobina (g/dL)					
Leucócitos (cel/ μ L)					
Plaquetas (cel/L)					
Volume plaquetário médio (fl)					
Neutrófilos (cel/ μ L)					
Linfócitos (cel/ μ L)					
Eosinófilos (cel/ μ L)					
Basófilos (cel/ μ L)					
Monócitos (cel/ μ L)					
% Reticulócitos					

Avaliação de bioquímica e outros exames. Deve-se colocar o resultado exato do exame ou NR: não realizado.

Resultado/Data					
AST					
ALT					
Glicose					
Creatinina					

Ureia					
Bilirrubina total					
Bilirrubina direita					
Bilirrubina indireta					
LDH					
VHS					
PCR					
EPF					
EAS					
Coombs direto					

3. Avaliação dos exames sorológicos e imunológicos

Avaliação de exames específicos. NR: Não reagente R: Reagente.

Exames sorológicos e imunológicos		
HTLV	CMV	FAN
VDRL	VEB	Fator reumatoide
HBs-Ag	Rubéola	Anticorpos antifosfolídeos
HIV	Toxoplasmose	Anti-tiroglobulina (anti-Tg)
Anti-HCV	Parvovírus B19	Anti-tiroperoxidada (anti-TPO)
Chagas	TSH	EDA
Malária	T4 L	Teste para Helicobacter Pylori
TTPa	TAP	Outros

4. Avaliação da esplenectomia

- Qual foi a data da esplenectomia? (Dia/mês/ano) (___)/(___)/(_____)
- Qual foi a indicação de esplenectomia? Falha terapêutica (___) Dependência de esteroides (___) Não registrado (___)

Avaliação pós-esplenectomia. RC: Resposta Completa, RP: Resposta Parcial, RR: Resposta Refratária.

Resultado/Data					
Resposta pós-esplenectomia					

5. Avaliação da etiologia da PTI (Preencher só no final da avaliação)

1. De acordo com a etiologia, qual é o tipo de trombocitopenia que apresenta o paciente?

PTI primária (___) Trombocitopenia secundária (___)

2. Se a causa é secundária, especifique a causa: HIV (___) Hepatite C (___) Hepatite B (___) CMV (___) H. Pylori (___) LES (___) AR (___) SAF (___) LNH (___) Infecção Respiratória Superior prévia (___) Outra (_____).

Anexo N° 2. Parecer do CEP

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Características clínico-epidemiológicas dos pacientes com trombocitopenias atendidos no HEMOAM no período 2008 - 2018.

Pesquisador: Ivy Nohemy Blandon Tinoco

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34070720.7.0000.0009

Instituição Proponente: Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.126.797

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1578384.pdf, gerado em 29/06/2020) e projeto detalhado (Projeto.docx, postado em 22/06/2020).

O projeto irá descrever as características clínico-epidemiológicas dos pacientes com trombocitopenias atendidos no HEMOAM no período 2008 - 2018.

A trombocitopenia idiopática denominada, púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) é definida a partir de uma contagem de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ por destruição com participação do sistema imune e sem associação com patologia reconhecível. De acordo com a sua evolução ao longo do tempo classifica-se em PTI de "diagnóstico recente", "persistente" e "crônica". A sua incidência varia de 1,9 - 6,4 casos / 100.000 crianças / ano, e de 3,3 a 10 casos / 100.000 adultos / ano. A incidência é maior quando levamos em consideração a trombocitopenia de origem secundária. Além disso, recentemente foi evidenciado que a prevalência nos adultos foi maior nos homens ao redor dos 70 anos, do que o descrito anteriormente. A apresentação clínica da PTI pode variar desde uma trombocitopenia assintomática até um quadro de hemorragia intracraniana, a presença de petéquias e sangramentos de mucosas leves são sinais frequentes porém sem risco a vida do paciente; por outro lado, a hemorragia cerebral, que ocorre em 1-1,5% dos casos, pode determinar elevado risco a vida. A evolução nas crianças, em 80% das vezes ocorre com melhora espontânea,

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)

Bairro: Chapada

CEP: 69.050-002

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3655-0114

Fax: (92)3655-0112

E-mail: cephemoam@gmail.com

FUNDAÇÃO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.126.797

em quanto que nos adultos, somente 10-15% apresentando resolução espontânea e aguda, os demais evoluem para a cronicidade, necessitando terapias medicamentosas e seguimentos prolongados, podendo ter respostas variáveis e/ou recaídas ao logo de seu acompanhamento. Em outras ocasiões a resposta será excelente ao ponto de ficar em vigilância só. No caso de trombocitopenia secundária a outras patologias a evolução pode ser mais tumultuada dependendo da patologia causadora. O HEMOAM é a principal instituição de referência para as doenças hematológicas no estado do Amazonas; portanto, nesta instituição são atendidas a maioria absoluta dos pacientes com quadro de trombocitopenias. Até o momento não há nenhum estudo nos pacientes com trombocitopenias, particularmente com de PTI no estado do Amazonas, analisando os dados epidemiológicos e clínicos destas populações, assim como a respostas destes pacientes as várias formas de tratamento; pelo que este será o primeiro estudo sobre purpura trombocitopênica imunológica. O presente estudo o objetiva conhecer as características clínico-epidemiológicas dos pacientes portadores de trombocitopenias atendidos no HEMOAM no período janeiro 2008 - 2018.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Conhecer as características clínico-epidemiológicas dos pacientes com trombocitopenias atendidos no HEMOAM no período 2008 - 2018.

Objetivo Secundário:

- Descrever as características sócio demográficas da população em estudo.
- Identificar a etiologia das trombocitopenias;
- Classificar a purpura trombocitopênica imunológica primaria dos pacientes nos diferentes estágios;
- Estudar a evolução clínica em relação aos diferentes tipos de tratamentos nos pacientes com de purpura trombocitopênica imunológica primaria.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores descrevem como riscos: "Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos, o presente projeto oferece riscos aos pacientes relacionados à confidencialidade dos dados fornecidos, que podem gerar constrangimento. Contudo, esses, serão minimizados, pois não será feita, em hipótese alguma, qualquer tipo de entrevista ou contato direto com os pacientes nem a divulgação de dados pessoais. Além disso, os pesquisadores foram treinados e se comprometem a manter o sigilo e discrição dos pacientes a fim de mantê-los em anonimato".

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cephemoam@gmail.com

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.126.797

Enquanto os benefícios seriam: "Entre os benefícios da pesquisa está a melhoria da assistência aos pacientes com PTI no Amazonas através da melhor caracterização clínica e epidemiológica".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa retrospectivo a ser realizado em 1 unidade de saúde terciária do Amazonas, com pacientes portadores de trombocitopenia e com diagnóstico de púrpura trombocitopênica imune (PTI), conforme descrito abaixo:

1. Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM (Centro coordenador)
Pesquisadora responsável: Ivy Nohemy Blandon Tinoco

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de Rosto: Anexado na PB
2. Carta de Anuência da Instituição: Anexado na PB
3. Carta de Anuência dos Setores: Anexado na PB
4. Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido: Anexo na PB
5. Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários: Anexado na PB
6. Instrumento da pesquisa: Anexado na PB
7. Riscos: Anexado na PB
8. Benefícios: Anexado na PB
9. Currículo Lattes: Link do pesquisador responsável Anexado na PB
10. Número de pacientes a serem incluídos: Anexado na PB
11. Carta de Anuência dos Pesquisadores envolvidos no projeto de pesquisa: Anexado na PB

Recomendações:

Vide conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto é importante e pretende descrever as características clínico-epidemiológicas dos pacientes com trombocitopenias atendidos no HEMOAM no período 2008 - 2018, sendo viável e executável do ponto de vista ético e de acordo com a Res. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Recomendamos apenas que o Cronograma do projeto seja atualizado tanto na Plataforma Brasil quanto na Brochura da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cephemoam@gmail.com

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.126.797

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1578384.pdf	22/06/2020 22:45:23		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	INSTRUMENTO_COLETA_DADOS.pdf	22/06/2020 22:42:35	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Caract_CE_CEP.pdf	22/06/2020 22:42:03	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_de_anuencia_institucional.pdf	22/06/2020 22:40:41	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	T_ANUENCIA_SAME_IVY.pdf	22/06/2020 22:39:42	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	T_ANUENCIA_SAME_EDUARDO.pdf	22/06/2020 22:39:32	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	T_ANUENCIA_SAME_DR_NELSON.pdf	22/06/2020 22:39:21	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	T_ANUENCIA_CPD_IVY.pdf	22/06/2020 22:39:08	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	T_ANUENCIA_CPD_EDUARDO.pdf	22/06/2020 22:38:54	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	T_ANUENCIA_CPD_DR_NELSON.pdf	22/06/2020 22:38:23	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD.pdf	22/06/2020 22:35:14	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TDCLE_DR_NELSON.pdf	22/06/2020 22:34:59	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TDCLE_IVY.pdf	22/06/2020 22:34:30	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
Declaração de Pesquisadores	C_ANUENCIA_EDUARDO.pdf	22/06/2020 22:33:38	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
Declaração de	C_ANUENCIA_DR_NELSON.pdf	22/06/2020	Ivy Nohemy	Aceito

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)

Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002

UF: AM **Município:** MANAUS

Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cephemoam@gmail.com

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.126.797

Pesquisadores	C_ANUENCIA_DR_NELSON.pdf	22:33:21	Blandon Tinoco	Aceito
Declaração de Pesquisadores	C_ANUENCIA_IVY.pdf	22/06/2020 22:32:57	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	22/06/2020 19:36:36	Ivy Nohemy Blandon Tinoco	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 01 de Julho de 2020

Assinado por:
Allyson Guimarães da Costa
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cephemoam@gmail.com

Anexo N° 3. Causas etiológicas da PTI Secundária.

Causas etiológicas da PTI Secundária	n	%
Infecção de vias respiratórias superiores prévia	71	17,4%
Síndrome febril não especificado	38	9,3%
Lúpus eritematoso sistémico	33	8,1%
Vírus de imunodeficiência humano	32	7,8%
Doença do colágeno em investigação	27	6,6%
Gastroenterites	18	4,5%
Síndrome de Evans	18	4,5%
Hepatites C	14	3,4%
Citomegalovírus	13	3,2%
Artrite Reumatoide	10	2,5%
Dengue	9	2,2%
Infecção do trato urinário	9	2,2%
Vacina	9	2,2%
Sífilis	8	1,9%
Hipotireoidismo	7	1,7%
Malária	7	1,7%
Sepse Neonatal	6	1,5%
Toxoplasmose	6	1,5%
Ácido acetil salicílico	5	1,2%
Hepatites B	5	1,2%
Pneumonia	5	1,2%
Helicobacter Pylori	5	1,2%
HTLV	4	1,0%
Mononucleose Infecciosa	4	1,0%
Toxoplasmose, Citomegalovírus	4	1,0%
Doença Indiferenciada do Tecido Conjuntivo	3	0,7%
Síndrome antifosfolípideo	3	0,7%
Sífilis congênita	3	0,7%
Ácido Valproico	2	0,4%
Chikungunya	2	0,4%
Fenobarbital	2	0,4%
Doença Mista do Tecido Conjuntivo	2	0,4%
Heparina	2	0,4%
Herpes vírus simples	2	0,4%
Síndrome de Sjogren	2	0,4%
Varicela	2	0,4%
Leptospirose	2	0,4%
Ácido acetil salicílico, Clopidogrel	1	0,2%

Artrite psoriásica	1	0,2%
Carbamacepina	1	0,2%
Catapora	1	0,2%
Colangite	1	0,2%
Diarreia por Rotavirus	1	0,2%
Esclerodermia	1	0,2%
Hipoplasia Medular	1	0,2%
Infecção por Coxsackie, Citomegalovírus	1	0,2%
Lesão duodenal suspeita de neoplasia	1	0,2%
Mononucleose aguda, Herpes Simples, Toxoplasmose	1	0,2%
Psoríase	1	0,2%
Rivaroxabana	1	0,2%
Sepse	1	0,2%
Total	408	100,0%