

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA: PERFIL E CAUSAS EM PACIENTES
ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DO HEMOPA
Janeiro de 2001 a dezembro de 2003.

ALENA MILEO MONTEIRO
ADRIANO DONIZETH SILVA DE MORAIS

BELÉM-PARÁ
2006

Alena Mileo Monteiro
Adriano Donizeth Silva de Morais

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA: PERFIL E CAUSAS EM PACIENTES
ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DO HEMOPA
Janeiro de 2001 a dezembro de 2003

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção do título de Bacharel em
Medicina, pela Universidade Federal do Pará.

Orientador(a): Maria do Socorro de Oliveira
Cardoso.

Belém-Pará

2006

Alena Mileo Monteiro
Adriano Donizeth Silva de Morais

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA: PERFIL E CAUSAS EM PACIENTES
ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DO HEMOPA
JANEIRO DE 2001 A DEZEMBRO DE 2003

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção do título de Bacharel em
Medicina, pela Universidade Federal do Pará.

Orientador: Maria do Socorro de Oliveira
Cardoso.

Banca Examinadora:

Julgado em: ____/____/____

Conceito: _____

Àqueles que sempre foram incansáveis diante de tudo a que se referisse a nós.

Àqueles que abnegaram de suas vontades para que se cumprissem as nossas.

Àqueles que preteriram noites de sono para que gozásssemos de dias tranquilos.

Àqueles que estenderam a mão amiga e nos deram consolo quando fracassamos.

Àqueles que nos deram conselhos valiosos, embora nem sempre soubéssemos apreciá-los como deveríamos...

Àqueles que tudo são e que ainda assim, humildemente se dispõem a servir-nos, coisa de que só o verdadeiro amor é capaz.

Aos nossos pais.

Alena Monteiro e Adriano Morais.

AGRADECIMENTOS

À professora Maria do Socorro de Oliveira Cardoso, por ter aceitado orientar-nos neste trabalho, possibilitando-nos vislumbrar o horizonte de conhecimentos que ainda temos por explorar.

Ao HEMOPA que, através de sua direção, cordialmente permitiu que realizássemos a coleta dos dados.

À professora Mariseth Andrade, por suas orientações e por nos ajudar com a validação estatística dos dados coletados.

À professora Vilma Costa Bastos, pela paciência e disposição com que esclareceu nossas dúvidas.

A todos que, de forma indireta, contribuíram para o que começou como um tímido projeto e hoje termina com a concretização de um fato, delimitando mais uma etapa de nossa jornada acadêmica que é o trabalho de conclusão de curso.

“La juventud debe tener ideales elevados y pensar en alcanzar grandes cosas, porque si la vida rebaja siempre y no se logra sino una parte de lo que se ansía, soñando muy alto alcanzaréis mucho más. Las conquistas del presente son sueños juveniles realizados y que alguna vez se tuvieron por imposibles.”

Bernardo Alberto Houssay (1887-1971)

RESUMO

A púrpura trombocitopênica é uma doença hematológica que se manifesta por sangramentos cutâneo-mucosos e plaquetopenia inferior a $150.000/\text{mm}^3$, tendo como desencadeantes processos imunes na maioria dos casos, ou devendo-se secundariamente a outras patologias, apresentado, entretanto, a forma idiopática (PTI) como a mais prevalente. Objetivou-se com esse estudo identificar as principais causas de púrpura trombocitopênica nos pacientes que buscaram atendimento de primeira vez no HEMOPA, no período de jan./2001 a dez./2003, assim como a evolução e representatividade dos pacientes acometidos pela doença tomando como referência os dados coletados nos prontuários, através de um estudo descritivo, do tipo transversal. A etiologia mais encontrada foi a PTI (74,80%), seguida por casos secundários a doenças reumáticas (6,8%), além de causas menos prevalentes, como hepatopatias e àquelas decorrentes de infecções, dentre outras. Equimoses e petéquias foram queixas que mais motivaram a primeira consulta, e dentre os sinais e sintomas referidos, sangramentos de maior gravidade (melena, hematúria e hemorragias oculares e intra-cerebral) ocorreram em 9,52% dos pacientes, estando a plaquetometria reduzida a menos de $50.000/\text{mm}^3$ em 78,57% destes. Para os casos de PTI, o sexo feminino foi o mais afetado (65,50%), e o tipo de evolução (aguda ou crônica) não mostrou especificidade por faixa etária (Teste Exato de Fischer, $p = 0,2466$). Indícios de infecção estiveram presentes em 52,10% da forma aguda (Teste Exato de Fischer, $p = 0,00001^*$), sem prevalência por um período do ano (Teste do Qui-Quadrado, $p = 0.4533$). Relato de uso de medicação foi encontrado em 14,28% dos pacientes, e o AAS foi tido como desencadeador da púrpura em 23,80% dentre os que manifestaram a doença.

Palavras-chave: púrpura trombocitopênica; PTI; LES; equimoses.

ABSTRACT

The thrombocytopenic purpura is a hematological disease that discloses itself through mucocutaneous bleeding and platelet count decreased to $150.000/\text{mm}^3$, have been reported immune process in most of cases, or coming secondarily from other illness, presenting, although, the idiopathic thrombocytopenic purpura (PTI) as the most prevalent. This study has as an objective to identify the main causes of the thrombocytopenic purpura in patients that look for medical care for the first time in the State Hematology Center, in the period of Jan/2001 to Dec/2003, as well as the evolution of disease. The datas were collected at the patients's files through a descriptive and transverse study. The most common etiology was the PTI (74,80%) followed by secondary cases and rheumatic diseases (6,8%), besides less prevalent causes, such as hepatopatics and those ones that come whit infections, among others. Ecchymoses and petechiae where the causes that have motivated most of the first consult, and among the refereed signals and symptoms, most serious bleeding (melena, hematuria and eye and intra-brain hemorrhages) have occurred in 9,52% of the patients, being the platelet count reduced to less then $50.000/\text{mm}^3$ at 78,57% of them. To the PTI cases, the female gender was the most affected (65,50%), and the kind of evolution (acute ou chronic) has not showed specificity *per* age band (Fischer's Exact Test, $p = 0,2466$). Indications of infections have been noted in 52,10% of the acute's kind (Fischer's Exact Test, $p = 0,00001^*$), whit no prevalency for a period of the year (Chi Square's Test, $p = 0.4533$). The use of medicine drugs was found in 14,28% of the patients, and the acetyl-salicylic acid was reported as the unchained factor of the purpura in 23,80% between the ones that had the disease.

Key-words: thrombocytopenic purpura; PTI; LES; ecchymoses.

SUMÁRIO

1. Introdução	11
1.1 Objetivos	13
2. Revisão da Literatura	14
2.1 Fisiologia plaquetária	14
2.2 Níveis plaquetários e sangramentos	15
2.3 Histórico das púrpuras	16
2.4 Púrpuras trombocitopênicas	17
2.5 Púrpuras trombocitopênicas imunológicas	18
2.6 PTI	18
2.6. A) Definição	18
2.6. B) Mecanismo	19
2.6. C) Formas clínicas: aguda e crônica	21
2.6. D) Critérios de Diagnóstico	23
2.7 Púrpuras e infecções	24
2.7. A) Vírus	24
2.7. B) Bactérias, protozoários e helmintos	28
2.8 Púrpura trombocitopênica pós-vacina	30
2.9 Púrpura trombocitopênica isoimune neonatal	31
2.10 Púrpura induzida por drogas	32
2.11 Púrpura trombocitopênica trombótica	33
2.12 Púrpura induzida por SHU	36
3. Casuística e Metodologia	40
3.1 Critérios de Inclusão	40
3.2 Critérios de Exclusão	40
3.3 Casuística	40
3.4 Método	40
3.5 Análise Estatística	41
4. Resultados	42
5. Discussão	52
6. Conclusão	56
Referências	57
Apêndice	68

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac - anticorpo
ADP - adenosina-di-fosfato
AEC-Meg - fator estimulante de colônias-megacariocíticas
AHAI - anemia hemolítica auto-imune
ANA - anticorpos antinucleares
CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*
CMV - citomegalovírus
CHSP - Centro de Hematologia de São Paulo
CIVD - coagulação intravascular disseminada
CRA - complexo relacionado à AIDS
DLH - desidrogenase láctica
VEB - Epstein-Barr vírus
FvW - Fator de Von Willebrand
GP - glicoproteína
HAV/VHA - vírus da hepatite A
HBV/VHB - vírus da hepatite B
HCV/VHC - vírus da hepatite C
HLA - antígeno de histocompatibilidade
HEMOPA - Centro de Hematologia e Hemoterapia do Pará
HIV/VIH - vírus da imunodeficiência humana
IgG - imunoglobulina G
IgM - imunoglobulina M
LES - lúpus eritematoso sistêmico
mm³ - milímetro cúbico
MP - metaloprotease
OMS - Organização Mundial da Saúde
PT - púrpura trombocitopênica
PTAI - púrpura trombocitopênica auto-imune
PTIN - púrpura trombocitopênica isoimune neonatal
PTI - púrpura trombocitopênica idiopática
PTT - púrpura trombocitopênica trombótica
SHU - síndrome hemolítico-urêmico

SIDA - síndrome da imunodeficiência humana adquirida

Th1 - linfócitos T *hellper*

TID - trombocitopenia induzida por drogas

TS - tempo de sangramento

TTPa - tempo de tromboplastina parcial ativado

UFC-M - unidade formadora de colônias megacariocíticas

VPM - volume plaquetário médio

1. INTRODUÇÃO

Púrpura trombocitopênica (PT) é uma desordem clínica caracterizada pelo surgimento de sintomatologia associada à plaquetopenia (contagem de plaquetas menor que $150.000/\text{mm}^3$). O achado clínico mais importante consiste em manchas provindas de sangramentos na derme, de dimensões variáveis, não desfeitas à vitropressão e manifestas principalmente por petéquias (menores que dois milímetros), equimoses (maiores que um centímetro) ou púrpuras propriamente ditas (tamanho intermediário). Frequentemente, o quadro também inclui sangramentos de mucosa, como gengivorragias e epistaxes, dependendo, sobretudo da intensidade da plaquetopenia (PUIG, 2003).

Somada a outros sinais e sintomas, a púrpura manifesta doença subjacente hereditária ou adquirida e, dependendo do mecanismo envolvido na gênese da alteração hemorrágica, poderá ser classificada em trombocitopática e vascular.

As contagens reduzidas das plaquetas podem ser decorrentes de fatores como produção deficitária na medula, consumo excessivo na formação de trombos, captação aumentada pelo baço ou órgão hematopoiético e, mais comumente, por degradação das plaquetas circulantes.

Diz-se púrpura trombocitopática quando a esta, os sangramentos e as alterações na coagulação resultam de anormalidades plaquetárias, sejam elas hereditárias ou adquiridas, tais como defeitos na membrana, nos grânulos ou nas secreções contidas nestes.

Púrpuras vasculares podem ser congênitas ou adquiridas e a diátese hemorrágica proveniente de alterações estruturais ou de integridade vascular produz sintomas e sinais indistintos dos causados nos distúrbios plaquetários. Sendo assim, a classificação de púrpura vascular reserva-se às doenças dos vasos com outros sinais e/ou sintomas sistêmicos, sem que haja obrigatoriamente redução nas plaquetas.

Indubitavelmente, a observação da púrpura como sinal deve fazer pensar não apenas em um distúrbio hemostático, mas, sim, no que estará causando-o. Sabidamente, variadas patologias de caráter imune ou não ocasionam este sinal e, diante de tamanha inespecificidade, o leque de hipóteses diagnósticas compreende desde infecções virais ou bacterianas, colagenoses, processos auto-imunes, iatrogenia por fármacos, disfunções

hepáticas e renais, alterações gravídicas, discrasias plaquetárias, doenças medulares infiltrativas, vasculites etc. até processos imunologicamente mediados, sem etiologia conhecida.

Embora haja na literatura vasta revisão sobre púrpuras, poucos trabalhos detêm-se em catalogar, em única revisão, as principais doenças implicadas na gênese do sinal. Fontes e Marra (1993, p.08) apresentaram uma revisão literária das principais etiologias, sem alusão às freqüências com que elas se manifestam. De tal modo, na literatura internacional, algumas publicações dissertam sobre as causas, mas o fazem, prevalentemente, enfocando um único fator.

A literatura é unânime em dizer que uma das condições de trombocitopenia associada à púrpura mais comumente encontrada na prática é a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) (CINES et al., 2004, p.390). McMillan (1997 apud POCKROS et al., 2002, p.2044) chegou a estimar, por meio de probabilidade binominal, que a incidência de PTI na população fosse da ordem de 66 casos/milhão/ano, isto é, um e meio caso a cada 25.000 pessoas.

Estudos dão destaque à morbimortalidade da PTI, uma vez que eventos hemorrágicos, sobretudo no sistema nervoso central e aparelho gastrointestinal, e, ainda, complicações em cirurgias costumam ser maiores e mais graves nos casos refratários ao tratamento habitual (corticóides e esplenectomia) (PORTIELJE et al., 2001, p.2550).

Um estudo realizado no Centro de Hematologia de São Paulo (CHSP), entre 1997 e 2002, somente com atendimentos de primeira vez, revelou que 9,1% eram por trombocitopenia. Entre estes pacientes, os portadores de PTI corresponderam a 50,3%, enquanto o restante teve a etiologia determinada, sendo enquadrados no grupo das trombocitopenias secundárias (GUERRA et al., 2003).

A importância deste estudo reside na determinação do perfil da púrpura trombocitopênica em pacientes de primeiro atendimento no HEMOPA. Ao mesmo tempo, ele contribui para um maior conhecimento da morbimortalidade das trombocitopenias a partir da revisão do acervo literário e põe em foco a valorização da avaliação clínica (sinais e sintomas) na detecção de determinadas doenças associadas à púrpura.

1.1. OBJETIVOS

1.1.A) Geral: Obter o perfil das causas de púrpura trombocitopênica no HEMOPA, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2003.

1.1.B) Específicos:

- 1- Verificar o que motivou os pacientes estudados no período proposto a buscarem o atendimento de primeira vez no HEMOPA.
- 2- Pesquisar quais eram os níveis plaquetários por ocasião desta primeira consulta e correlacionar as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes com estes níveis.
- 3- Quais os sintomas e sinais mais referidos durante a evolução da doença.
- 4- Considerando apenas os casos de PTI encontrados, determinar a frequência quanto ao sexo, faixa etária, evolução da doença e possível relação com infecções, traçando um paralelo com a literatura pesquisada.
- 5- Verificar os casos com relato de uso de medicações apontadas como causadoras de púrpuras trombocitopênicas pela literatura.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1) FISIOLOGIA PLAQUETÁRIA

A complexidade do organismo humano e a necessidade de oxigênio pelas células determinaram ao longo da evolução a formação, e o aprimoramento, de um sistema capaz de carrear nutrientes e permitir as trocas gasosas em todos os órgãos. É tal a importância do sangue que conservá-lo no corpo requer um sistema hemostático aprimorado e eficiente, envolvendo vasos, arteríolas, capilares, elementos figurados e fatores pró-coagulantes e anticoagulantes. Do equilíbrio dinâmico entre esses elementos resulta a fluidez mantenedora da vida.

Didaticamente, o mecanismo responsável por manter o sangue nos vasos quando estes são lesados é denominado hemostasia, e se constitui de duas fases. A primeira é resultante da interação dos vasos com as plaquetas e constitui o “tamponamento de emergência”; a segunda fase abrange o intrínseco sistema de coagulação (OLIVEIRA, 1990, p.468).

Quando ocorre uma lesão vascular, as plaquetas imediatamente se aglutinam, formando um tampão que até certo ponto pode fechar de forma eficaz a lesão. Liberam adenosina-di-fosfato (ADP), indutor da agregação, e, por ação de fatores do plasma, promovem a interação em cascata de treze proteínas plasmáticas, participando da formação da tromboplastina, conversora do fibrinogênio em fibrina, resultando em um coágulo que inicialmente salienta-se no interior do vaso e depois se contrai, protegendo a parede vascular e permitindo sua restauração. As plaquetas transportam ainda a serotonina, substância vasoconstritora e auxiliar na obliteração vascular (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1999, p.204-205).

As plaquetas são produzidas a partir da fragmentação do citoplasma do megacariócito, oriundo do megacarioblasto, formado de uma célula-tronco especial, a unidade formadora de colônias megacariocíticas (UFC-M). O megacarioblasto não pode se dividir em células filhas, mas sofre endoreduplicação, isto é, replicação de seu material nuclear sem divisão do citoplasma (RAPAPORT, 1990, p.369).

O megacariócito amadurece por replicação nuclear endomitótica. Aumenta o volume citoplasmático, o número de núcleos e a quantidade de membranas lisas formadoras dos

canais de demarcação e que confluem originando a membrana das plaquetas (OLIVEIRA, 1990, p.468).

Desprendendo-se do citoplasma dos megacariócitos, as plaquetas circulam em uma concentração variável entre 200.000 e 400.000/mm³ de sangue. Morfologicamente, são corpúsculos anucleados, em formato de disco, com três micrômetros de diâmetro e vida média de 10 dias (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1999, p.203). A ativação da trombocitopoiese, em primeiro momento, é regulada pelo fator estimulante de colônias-megacariocíticas (AEC-Meg) e secundariamente por um fator plasmático denominado trombopoietina. Quando eficaz, o ritmo de renovação produzido pela medula óssea que entra em circulação é de cerca de 35.000/mm³/dia (OLIVEIRA, 1990, p.468). O aumento da produção, quando há destruição plaquetária, promove grandes plaquetas no sangue periférico e incremento do volume plaquetário médio (VPM) (RAPAPORT, 1990, p.370).

Do que foi enfatizado, conclui-se que nas púrpuras trombocitopênicas o principal achado no hemograma é uma contagem de plaquetas abaixo de 150.000/mm³, que, por si só, não permite dizer se esta redução trata-se de diminuição na produção, consumo aumentado, seqüestro ou mesmo destruição no sangue periférico.

2.2) NÍVEIS PLAQUETÁRIOS E SANGRAMENTOS

Não importa o que levou à redução numérica, pois, seja qual for a causa, as conseqüências afetarão a hemostasia primária acarretando desde simples sufusões hemorrágicas até sangramentos maiores. Ao laboratório, o tempo de sangramento estará normal ou aumentado em alguns casos, com retração do coágulo deficiente ou ausente.

Quando as plaquetas acham-se funcionalmente normais, apesar da redução quantitativa, nem sempre o sangramento abundante é notório. Isto porque fatores individuais, entre eles o estado de integridade do vaso e a idade plaquetária, também influenciam na hemostasia. Assim, por exemplo, indivíduos com hiperdestruição tendem a apresentar menos fenômenos hemorrágicos com o mesmo nível plaquetário do que aqueles com insuficiência medular, já que nos primeiros há renovação mais eficiente e o tempo de circulação desta célula é menor do que nos pacientes com a referida insuficiência (OLIVEIRA, 1990, p.473-474).

Dependendo dos níveis, podemos esperar eventos que vão desde ausência de anormalidades no sangramento, apenas com hemorragias cutâneas (plaquetas/mm³ de 100.000 a 150.000), prolongamento no tempo de sangramento após traumas graves (50.000 a 100.000), sangramentos após pequenos traumas e às vezes espontâneos (20.000 a 50.000), até os sangramentos ingênuos, sem causa, quando os níveis são menores que 20.000. Caso os valores cheguem a menos de 10.000/mm³, o risco de sangramento grave é alto (MARC, 2001, p.1109).

Na pele e em mucosas o sangramento ocorre comumente como petéquias em áreas de estase vascular e proeminências ósseas ou como equimoses e hematomas. Gengivorragia e epistaxes são as hemorragias de mucosa mais freqüentes e medidas conservativas, apesar de estancá-las, não impedem recidivas (BITHELL, 1998, p.1463-1464).

O trato geniturinário é local freqüente de sangramento, sendo que na PTI a menorragia pode ser o único sintoma. Em hematúrias, o sangue poderá vir da uretra, bexiga e rins, apesar do sangramento em parênquima renal ser raro. Sangramento intestinal pode ser por melena e às vezes, por hematêmese. A forma mais séria de hemorragias é a intracraniana, afetando 1% ou menos dos pacientes, constituindo estes, os casos mais severos. Dentre as hemorragias do sistema nervoso central as mais comuns são as subaracnóideas, múltiplas, variando de petéquias a grandes extravasamentos. Hemorragias também podem ser achadas na retina e abaixo da conjuntiva (BITHELL, 1998, p.1463-1464).

2.3) HISTÓRICO DAS PÚRPURAS

A medicina antiga valorizava a observação acima de tudo. Diz o conhecido adágio acadêmico: “a clínica é soberana”. Tanto é verdade que Hipócrates já associava o sinal visto na pele, a púrpura, como indício de uma doença maior e comprometedor de todo o organismo, àquela época, em geral, tratava-se da febre perniciosa. Entretanto, somente no fim do século XVI, com Lusitanus, e no início do século XVII, com La Riviere, a presença de púrpura foi considerada como sinal isolado, independente da febre. Já no século XIX, Schönlein, em 1829, e Henock, em 1868, descreveram pela primeira vez a púrpura associada a fenômenos hemorrágicos, surgindo o termo, púrpura hemorrágica (BITHELL, 1998, p.1454).

Em 1853, Krauss e, em 1887, Denys, reconheceram a relação entre plaquetas reduzidas e púrpuras hemorrágicas. Em 1895, Hayem verificou alterações funcionais das plaquetas oriundas de anormalidades na retração do coágulo. Em 1912, Duke observou prolongamento no tempo de sangramento, enquanto que distúrbios vasculares foram observados por vários autores, simultaneamente (BITHELL, 1998, p.1454).

2.4) PÚRPURAS TROMBOCITOPÊNICAS

São devidas à redução no número de plaquetas circulantes, abaixo do valor de normalidade, que é de $150.000/\text{mm}^3$, podendo-se considerar este valor em $100.000/\text{mm}^3$ para crianças desnutridas (CECCON, IBIDI e VAZ, 2003, p.512). Com isso, há o comprometimento da formação do tampão plaquetário e conseqüentes sangramentos pelas mucosas ou pele, onde são exteriorizados como manchas de tamanhos variados. Podem ser devidas ao aumento da destruição plaquetária, sub-produção, seqüestro, hemodiluição ou consumo aumentado.

Dentre as causas, a maioria envolve destruição plaquetária imunologicamente mediada ou consumo das plaquetas. Muitas das desordens requerem elementos clínicos e laboratoriais para se firmar o diagnóstico acurado, tornando-o, às vezes, difícil (McCRAE et al., 2001, p.282).

Quando as plaquetas são reduzidas por mecanismos imunes, pode-se reconhecer um agente causal ou não. Nos casos em que não se conhece o fator produtor dos anticorpos implicados na destruição destas células, convencionou-se chamar tais púrpuras de primárias ou idiopáticas, devido ao envolvimento de fatores genéticos e/ou ambientais (FOCCACIA, 2001, p.270). Nas que já são conhecidos os mecanismos de ação dos anticorpos e consegue-se determinar alguma doença de base, convencionou-se usar o termo púrpura secundária.

As causas secundárias mais freqüentemente observadas na clínica são as infecções, certos medicamentos, doenças malignas, como as do sistema linfático, as colagenoses e a forma neonatal com mecanismo isoimune (OLIVEIRA, 1998, p.476).

Na destruição por mecanismos imunes, há auto-anticorpos do próprio organismo afetado, provocando reação cruzada com proteínas da membrana plaquetária, uma vez que ao recobri-las, deixam-nas marcadas e promovem a eliminação por macrófagos tissulares. Pode

ainda nestes casos haver destruição direta dos megacariócitos. Nos dois modos, este tipo de púrpura designa-se auto-imune ou por auto-anticorpo e tais anticorpos tornam-se responsáveis pelo encurtamento da vida destas células a menos de 10% do normal (CHAVES, 1991, p.16).

Quando os anticorpos provêm de algum tipo de transfusão (mãe/filho ou após transfusão sangüínea ou de hemoderivados) são chamados, alo-anticorpos (CHAVES, 1991, p.18).

2.5) PÚRPURAS TROMBOCITOPÊNICAS IMUNOLÓGICAS

As púrpuras imunológicas, sejam elas secundárias a infecções, medicamentos, colagenoses, linfomas ou idiopáticas, apresentam as mesmas manifestações hematológicas, somente diferindo quanto aos sintomas e sinais próprios das doenças fundamentais. Estes, em alguns casos, costumam a se manifestar, conferindo inicialmente à doença a designação de simples caso purpúrico (OLIVEIRA, 1998, p.478).

Em se tratando de doença auto-imune, os antígenos de histocompatibilidade (HLA) têm assumido importante papel na suscetibilidade para certas doenças. Estudos genéticos apontam predisposição em desenvolver púrpura trombocitopênica imune naqueles com antígeno de histocompatibilidade HLA-DRW 2 positivo, promovendo risco até 10 vezes maior de manifestar a trombocitopenia do que os indivíduos HLA-DRW 2 negativos (SANT' ANNA e MADEIRA, 1996, p.13).

Como nem sempre é possível determinar a causa diante do primeiro sinal de sangramento, as púrpuras trombocitopênicas necessitam de exames laboratoriais, incluindo testes para colagenoses, infecções, biópsias, provas de função renal e/ou hepática, entre outros. Apesar disso, as púrpuras secundárias a certos processos infecciosos agudos, bem como aquelas atribuídas às medicações, ficam na dependência de uma boa anamnese e, pela lógica, o diagnóstico dos casos considerados idiopáticos acaba sendo muitas das vezes feito por exclusão (OLIVEIRA, 1998, p.478).

2.6) PTI

2.6.A) Definição

A púrpura trombocitopênica imune ou idiopática, também chamada púrpura trombocitopênica auto-imune (PTAI) é uma desordem clínica da imunorregulação em que a

natureza do desarranjo produtor dos auto-anticorpos permanece desconhecida (FAITLOWITZ, 2001, p.269).

A PTI constitui o grupo de púrpuras mais descritas na literatura e, ainda assim, não se contam com dados precisos da incidência mundial. Um estudo sueco encontrou 6,6 casos para cada 100.000 habitantes/ano e um estudo dinamarquês 3,2 para cada 100.000 habitantes/ano (GARCIA e MOYADO, 2001; POCKROS, 2002).

Estudo realizado no CHSP, entre 1997 e 2002, com pacientes trombocitopênicos, demonstrou que 50,3% dos casos eram PTI (GUERRA et al., 2003). Constitui-se ainda uma das causas mais comuns de trombocitopenia encontradas na prática clínica, em que até 5% dos pacientes podem experimentar complicações hemorrágicas com risco de vida, principalmente devido à hemorragia intracraniana (SHUMAN, 2001, p.1109).

Em alguns casos, o mecanismo pelo qual os anticorpos destroem as plaquetas já se tornou conhecido, tal como acontece nas púrpuras trombocitopênicas ocasionadas por seqüestro esplênico. Em outros, mais de um mecanismo possível justifica a destruição, como nas trombocitopenias devido ao uso de certos medicamentos, como o ácido acetil-salicílico (AAS) e, mais recentemente estudado, os mecanismos implicados na destruição plaquetária promovida por alguns tipos de vírus, como é o caso do vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Na púrpura trombocitopênica auto-imune (PTAI), semelhantemente à anemia hemolítica autoimune (AHAI), tem-se demonstrado com freqüência a associação com o lúpus eritematoso sistêmico (LES), e ocasionalmente com outras desordens autoimunes, como a artrite reumatóide, esclerodermia e enfermidade mista do tecido conjuntivo, assim como desordens linfoproliferativas (BRAGA et al., 2003, p.393). Diante disto, a detecção de anticorpos antinucleares (ANA) positivos deve indicar a possibilidade de enfermidade auto-imune (LES ou doença do tecido conectivo) ou linfoproliferativa, tornando a PTAI ou AHAI formas secundárias a uma desordem imune sistêmica (HERNÁNDEZ, 2002, p.65-66).

2.6.B) Mecanismo

Na via final da trombocitopenia está a destruição das plaquetas por macrófagos do sistema retículo-endotelial. Porém, o processo é bem mais elaborado do que se possa

imaginar, envolvendo mecanismos bioquímicos e celulares (DOMÍNGUEZ-GARCÍA e RODRÍGUEZ-MOYADO, 2002, p.462).

O distúrbio hemorrágico cursa com redução das plaquetas por ação de anticorpos anti-plaquetários, principalmente imunoglobulina G (IgG), em 92%, e ainda imunoglobulina M (IgM), sendo a maioria destes dirigidos contra epítomos de glicoproteínas (GP) da membrana plaquetária, principalmente os complexos de glicoproteína GPIIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, IV e V (DOMÍNGUEZ-GARCÍA e RODRÍGUEZ-MOYADO, 2002, p.462). A presença de anticorpos anti-plaquetários foi demonstrada pela primeira vez em 1951, mas estes só se tornaram conhecidos na década de 80, graças à citometria de fluxo, que, apesar de não ser método específico para diagnosticar púrpuras imunológicas, tem mostrado grande sensibilidade para detectar imunoglobulinas ligadas às plaquetas (GUZMAN, 2000, p.627).

O fato de certos pacientes apresentarem produção plaquetária normal ou aumentada, mas com vida média curta, sugeriu destruição periférica por estes anticorpos e, embora 50 a 60% dos portadores de púrpuras imunes tenham os anticorpos anti-plaquetas detectáveis no soro e em níveis proporcionais à gravidade da doença, em outros cerca de 40 % estes não são encontrados, levando a questionar a existência de mecanismos alternativos de destruição. A explicação para os casos em que não se detectava anticorpos foi de que haveria lise plaquetária promovida por linfócitos T citotóxicos, mais precisamente CD3+/CD8+, atuantes sobre um HLA-específico. O estudo que permitiu esta hipótese, realizado com plaquetas incubadas, demonstrou também o aumento na expressão de genes citotóxicos de células T, incluindo Th1 (McMILLAN, 2004, p.399).

Em certos casos, as plaquetas têm vida média prolongada, apesar da produção diminuída, sugerindo que, além da destruição periférica, haja atuação dos anticorpos na escala produtiva, inibindo os megacariócitos ou destruindo as plaquetas ainda dentro da medula (DOMÍNGUEZ-GARCÍA e RODRÍGUEZ-MOYADO, 2002, p.464).

Outro conhecimento importante no mecanismo imunológico diz respeito ao sítio exato de ligação dos anticorpos nas GPIIb/IIIa. Até onde se sabe, para cada glicoproteína da membrana há uma seqüência de aminoácidos que agem como epítomo, ou zona de maior ligação do anticorpo. No caso da GPIb, a região hiperantigênica seria representada pelos aminoácidos 389 a 412, enquanto que para a GPIIIa seriam os aminoácidos 721 a 762. Contudo, para a GPIIb/IIIa ainda não se conseguiu determinar com técnicas de peptídeos

recombinantes a seqüência de aminoácidos antigênicos, provavelmente por ser esta estrutura um heterodímero cálcio-dependente, de modo a tornar este complexo o maior indutor da formação de auto-anticorpos (BOWDITCH, 1996, p.4583-4584).

2.6.C) Formas Clínicas: Aguda e Crônica

Clinicamente, a PTI é classificada com base no tempo de ocorrência, em agudas e crônicas, e diversas publicações associam-nas ao grupo etário das crianças e dos adultos, respectivamente, embora estas formas não sejam exclusivas de um grupo ou de outro.

A PTI aguda é mais comum em crianças de dois a seis anos de idade (FARIA et al., 2002, p.30). Raramente desenvolve-se durante o primeiro ano de vida, e menos comumente afeta os adultos. Nos Estados Unidos afeta, anualmente, aproximadamente quatro a oito meninos para cada 100.000 menores de 15 anos (La PÚRPURA..., 2004). Não está restrita a um gênero sexual e a primeira manifestação costuma ser repentina (CHAVES, 1993, p.16). O pico de incidência é no outono e no inverno, proporcionalmente à prevalência das infecções do trato respiratório superior, principalmente doenças virais e exantemas. Em quase 84% dos casos, infecções costumam ocorrer três semanas antes da primeira manifestação de PTI (BITHEL, 1998; VERRASTRO et al., 1996). Embora raros, também são relatados casos de PTI pós-vacina, notadamente a tríplice viral contra sarampo, rubéola e caxumba (SRC) (BLACK et al., 2003, p.107). É cada vez mais descrita a associação de PTI com gravidez (PÈREZ et al., 1997; PERUCCA et al., 2003).

O tempo de duração da doença varia de alguns dias a meses, com média de quatro a seis semanas. Geralmente é autolimitada e remite espontaneamente em 80% dos casos, segundo Faria et al. (2002, p.30); podendo alcançar até 93% dos pacientes, conforme referiu Bithell (1998, p.1463). O prognóstico favorável nas crianças reflete o predomínio dessa forma aguda em tal faixa etária. A introdução de novos métodos terapêuticos tende a melhorar ainda mais esse prognóstico, como o uso de imunoglobulina (IgG) endovenosa na pediatria (BUTELER et al., 2001, p.522). Há, entretanto, formas potencialmente fatais, notadamente as que evoluem com coagulação intravascular disseminada (CIVD) e sepse, como a entidade descrita como púrpura fulminante (CENTRITTO et al., 2002; CURIEL et al., 2003).

A PTI aguda geralmente está associada ao vírus Epstein-Barr (VEB), influenza, varicela, vírus da rubéola, rinovírus, entre outros. Há também relatos de PTI ocorrida após administrações das vacinas tríplice viral e contra a hepatite B (FARIA et al., 2002, p.30).

Entre os mecanismos implicados na inter-relação infecção aguda e destruição plaquetária, estão: 1) formação de complexos imunes, cujo componente antigênico deriva do agente infectante e os quais se ligam em receptores Fc das plaquetas; 2) alteração da estrutura plaquetária pelo organismo infectante, tornando esta célula antigênica e resultando em reações cruzadas e destruição pelos anticorpos; e, ainda, 3) o excesso de produção de auto-anticorpos contra as plaquetas pela desregulação da resposta imune promovida pelo agente infectante (CHAVES, 1993, p.16).

A PTI crônica é aquela que evolui acima de seis meses ou apresenta recaída neste período. Os casos associam-se com idade acima de 10 anos e começo insidioso dos sintomas, com duração maior que duas semanas. Afeta sobretudo mulheres entre 20 e 45 anos, em proporção de três casos para cada homem afetado (SOTOMAYOR et al., 2006, p.27). Quando ocorre na mulher jovem, pode ser manifestação inicial de doenças como LES, linfomas e doença hemolítica autoimune (FONTES e MARRA, 1993, p.10).

A fisiopatologia envolve ação de linfócitos T e B, que reagem com antígenos plaquetários por intermédio de auto-anticorpos produzidos por células do baço, sangue e medula (McMILLAN, 2004, p.398). O principal mecanismo de atuação desses anticorpos é o seqüestro pelo baço, fígado, medula e linfonodos das plaquetas sensibilizadas pelos antígenos. O papel do baço é destacado na destruição plaquetária, o que se constata pela observação de ser a esplenectomia uma das últimas medidas terapêuticas nessa patologia (ESCOTTO-SÁNCHEZ e GUTIÉRREZ-VEJA, 2001, p.17). Somado ao seqüestro há ainda a lise intravascular (CHAVES, 1991, p.17).

Sotomayor et al. (2006, p.27), em um estudo onde analisam 52 casos de PTI, encontraram resultados estatisticamente significativos entre os níveis plaquetários e a evolução para a cronicidade, sendo considerados fatores de risco níveis inferiores a $20.000/\text{mm}^3$ nos primeiros 15 dias do diagnóstico (risco nove vezes maior da PTI cronicar) e plaquetopenia igual ou inferior a $50.000/\text{mm}^3$, por volta de 60 dias do diagnóstico (risco 124 vezes maior).

Uma forma caracterizada por flutuações na plaquetopenia é a PTI cíclica, condição em que os ciclos plaquetopênicos duram entre três e cinco semanas e seguem-se de períodos de remissão variados, alternando fases com valores normais e diminuídos. A severidade da trombocitopenia pode estar associada, em alguns casos, com doenças mieloproliferativas e síndromes mielodisplásicas. Dentre as causas, podem ser citadas: destruição autoimune, hipoplasia ou aplasia do setor megacariocítico, resposta hormonal a drogas com efeitos progestínicos, desarranjo nos mecanismos reguladores da plaquetogênese e até infecções (GO, 2005, p.53).

Em termos de evolução e tratamento, a forma crônica da PTI eventualmente cursa com remissão espontânea, chegando à cura em aproximadamente 10% dos adultos (CHAVES, 1991, p.17).

A terapia de escolha é o corticóide, na dose de 1 a 2 mg/kg/dia com resposta completa ou parcial em 65% a 75% dos pacientes. Diante da ineficiência destes e dos imunossuppressores, a esplenectomia beneficia 45% a 60% dos casos (CHAVES, 1991, p.17-18).

Em relação à mortalidade, o risco é uma vez e meia maior na PTI do que na população geral, e quando após dois anos de seguimento é detectada uma trombocitopenia imune secundária, o risco de morte cai para 1,3 vez (PORTIELJE, 2001, p.2549).

2.6.C) Critérios de Diagnóstico

O diagnóstico da PTI baseia-se em quatro princípios: plaquetopenia inferior a $150.000/\text{mm}^3$, ausência de enfermidade infecciosa, inexistência de patologia sistêmica de base (colagenoses, doenças linfoproliferativas etc.) e número normal ou aumentado de megacariócitos em uma medula óssea previamente normal. Também devem ser excluídas as púrpuras provocadas por outras causas, como púrpura trombocitopênica trombótica, pelo uso de certas drogas, a púrpura da síndrome antifosfolipídica primária e o hiperesplenismo (DONATO et al., 2003, p.225).

O plano para diagnóstico de PTI deverá conter hemograma, com contagem de plaquetas, coagulograma básico (tempo de protrombina - TP, tempo de tromboplastina parcial ativado - TTPa, tempo de sangramento - TS), sorologia (VIH, VEB), prova de Coombs direto,

mielograma e estudo de colagenopatias em maiores de 10 anos (DONATO et al., 2003, p.225).

2.7) PÚRPURAS E INFECÇÕES

Há mais de 2000 anos, já era conhecida a associação da púrpura com os agentes infecciosos. Tanto que, ainda no século XVI, havia relatos de púrpuras nas pestes febris que acometiam a população. Vírus, bactérias e protozoários podem causar trombocitopenias por diferentes mecanismos. Entre os vírus, pelo menos três mecanismos são conhecidos: 1) invasão e destruição dos megacariócitos, 2) lesão das plaquetas e 3) formação de complexo antígeno-anticorpo. Bactérias, além da destruição através da IgG e lesão plaquetária direta ou por ação da toxina podem gerar coagulação intravascular disseminada (CIVD) em casos de sepse. Protozoários podem destruir plaquetas por ação direta em seu interior em um tempo maior que a capacidade de renovação medular, gerando a trombocitopenia (BITHELL, 1998, p.1502-1503).

É provável que mais de um mecanismo esteja associado nos casos infecciosos, além do que, quadros de hiperesplenismo desenrolados com seqüestro podem somar-se aos processos autoimunes desencadeados pelo agente infectante.

2.7.A) VÍRUS

Dentre os vírus, há relatos de púrpuras trombocitopênicas por Parvovírus B19, VEB, vírus causadores de hepatite (HBV, HCV e até HAV), arbovírus, como da dengue, o vírus influenza, da rubéola, o citomegalovírus (CMV), VIH, entre outros.

O parvovírus B19 tem sido descrito como causador da síndrome purpúrica-papular em “luvas e meias”, com extravasamento de células vermelhas gerando pequenas erosões de mucosas e petéquias, acompanhadas de edema, dor, eritema em mãos e pés, astenia, artralguas, erupções vésico-pustulosas, somadas com trombocitopenia, leucopenia, neutropenia e elevação de transaminases (PASSONI et al., 2001, p.168).

No caso do Epstein-Barr, a redução plaquetária na vigência da mononucleose infecciosa pode ser atribuída aos anticorpos contra as GPIIb/IIIa e GPIb/IX, uma vez que estes anticorpos associados às plaquetas foram detectados no plasma de pacientes infectados pelo vírus. Há casos descritos de trombocitopenia severa ($< 1.000/\text{mm}^3$) associada à doença

(WOLFF, CÁRDENAS e LEDERMANN, 2002, p.312). Outro indício do caráter imune na inter-relação púrpura trombocitopênica e mononucleose é a eficácia da imunoglobulina intravenosa como terapia (TANAKA et al., 2003, p.168).

Dos vírus causadores de hepatite, sem dúvida o mais freqüentemente encontrado com púrpura trombocitopênica é o vírus C, de tal modo que diante de pacientes com púrpura e redução plaquetária deve-se pesquisar o vírus, sobretudo porque são evidentes nas infecções crônicas as repercussões hepáticas. A consideração da infecção subjacente deverá ser ainda maior nos pacientes que tratados com imunoglobulina intravenosa para a trombocitopenia apresentarem respostas parciais, de duração variável (BAUDUER et al., 1998; PAWLOTSKY et al., 1995).

O HAV, menos comumente que o vírus C, também é citado como desencadeador de púrpuras trombocitopênicas e, apesar das manifestações imunes extra-hepáticas serem raras, um dos primeiros indícios clínico-laboratoriais, indicador inicial da virulência, é a redução plaquetária associada às sufusões hemorrágicas (SCOTT et al., 2003, p.192-193).

O arbovírus causador da dengue causa anualmente de 50 e 100 milhões de infecções, sendo que, na década de 90, foi responsável por um aumento dramático nos casos da América do Sul, onde o Brasil respondeu por aproximadamente 70% dos casos. A intensidade da trombocitopenia vem sendo associada à gravidade das complicações, denotando maior viremia e magnitude da resposta imune (DIAZ-QUIJANO et al., 2006, p.168).

Diferentemente da dengue clássica, a dengue hemorrágica cursa com níveis bem mais baixos de plaquetas, sobretudo nos dois primeiros dias da doença. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) pode ser considerado caso de dengue hemorrágico aqueles com valores plaquetários inferiores a $100.000/\text{mm}^3$ e com internações por complicações resultantes de extravasamento plasmático e hemorragias (DIAZ-QUIJANO et al., 2006, p.168).

O que se tem observado em estudos retrospectivos é que a dengue hemorrágica ocorre mais entre o sexo feminino, e o risco de desenvolvê-la torna-se 5,4 vezes maior diante de plaquetometria inferior a $50.000/\text{mm}^3$. Nestes casos, além das hemorragias cutâneo-mucosas serem mais freqüentes, as manifestações são mais severas, com efusões pleurais e grandes sangramentos. Não obstante, quanto menores os níveis plaquetários, maiores as manifestações

clássicas da dengue (artralgias, dor abdominal, vômitos, diarreia) (DIAZ-QUIJANO et al., 2006, p.168 e 172).

No caso da infecção pelo VIH/SIDA as manifestações hematológicas são causa de morbimortalidade importante. As mais freqüentes são as citopenias, anemia e linfopenia (70%), neutropenia (50%) e trombocitopenia (40%), estando a incidência relacionada com o grau de imunossupressão. Geralmente, a anemia e a neutropenia são produzidas pela inibição da medula óssea pelo VIH, e a trombocitopenia em geral é secundária à destruição por mediadores imunológicos, somada a uma inadequada produção (ENBERG et al., 2002, p.231).

A trombocitopenia pode ser o primeiro indício laboratorial em um paciente sorologicamente positivo e assintomático, podendo assinalar o início da doença clínica ou manifestar-se nos estágios iniciais (Complexo Relacionado à AIDS/SIDA – CRA) e finais da SIDA. Deste modo, a infecção pelo VIH deve ser considerada no diagnóstico diferencial de toda trombocitopenia. Os pacientes infectados pelo vírus e clinicamente assintomáticos com trombocitopenia, apresentam um ritmo de progressão para SIDA similar ao das pessoas soropositivas para o VIH assintomáticas sem trombocitopenia. A trombocitopenia não é, portanto, um critério para uma doença mais grave pelo VIH de acordo com o sistema de estadiamento desenvolvido pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), mas constitui segundo o critério Rio de Janeiro/Caracas, um dos itens a serem considerados na somatória dos sinais/sintomas.

A diminuição das plaquetas justifica-se tanto pela destruição dos megacariócitos infectados quanto pelo fator periférico imunologicamente mediado por anticorpos. Estes dois mecanismos associados constituem a trombocitopenia primária pelo VIH, de ocorrência em todos os grupos com práticas de risco (heterossexuais, homens que fazem sexo com outros homens, usuários de drogas intravenosas e pacientes que requerem transfusões sanguíneas) nos quais se tem constatado produção plaquetária inefetiva e destruição plaquetária aumentada. Estudos na cinética das plaquetas mostraram contribuições dos dois mecanismos: 50% de redução na sobrevivência plaquetária e 50% de redução na produção (ZUNINO e TORALES, 2002).

De acordo com Cole et al. (1998 apud ZUNINO e TORALES, 2002) ao compararem a cinética do sistema megacariocítico/plaquetário em pacientes trombocitopênicos com VIH e controles normais observaram sobrevivência plaquetária reduzida, recuperação diminuída de plaquetas infundidas, número aumentado de megacariócitos, progenitores megacariocíticos

medulares diminuídos, trombocitopenia endógena aumentada e número de receptores de trombopoietina aumentados. Tais conclusões indicaram uma tríade representada por encurtamento da vida plaquetária em dois terços, duplicação do seqüestro plaquetário esplênico e liberação inefetiva de plaquetas viáveis apesar de uma triplicação da massa megacariocítica medular estimulada pela trombopoietina.

Inúmeros trabalhos têm constatado uma redução da sobrevida plaquetária pela presença de anticorpos no soro e na superfície das plaquetas. Tem-se encontrado anticorpos específicos anti-GPIIb/IIIa, indicando um mecanismo similar ao descrito na PTI. Bettaieb et al., (1996, apud ZUNINO e TORALES, 2002) e González-Conejero et al. (1996, apud ZUNINO e TORALES, 2002) encontraram anticorpos contra GP160/120 isolados de plaquetas de pacientes com trombocitopenia e VIH, e descobriram que estes anticorpos compartilham um epítipo comum com anticorpo anti-GPIIb/IIIa. Deste modo, parece evidente que a similaridade molecular entre as GP160/120 do vírus e as GPIIb/IIIa das plaquetas pode ser operativa na destruição imune destas células em alguns casos de trombocitopenia.

Entre os grupos de infectados pelo VIH foi encontrada diferença quanto aos tipos de anticorpos anti-plaquetários. A partir da demonstração de complexos imunes circulantes correlacionados com IgG unida às plaquetas de homens que fazem sexo com outros homens foi sugerido que a atividade antiplaquetária no soro destes pacientes ocorreria por meio de complexos imunes circulantes, capazes de se unirem aos receptores Fc ou C3b das plaquetas (STRICKER et al., 1985 apud SANTA'ANNA e MADEIRA, 1996, p.12).

Tais células revestidas por anticorpos acabam sendo removidas mais rapidamente da circulação mediadas pelo receptor Fc do sistema fagocítico-mononuclear. O baço passa a sintetizar uma quantidade significativa de anticorpos anti-plaquetários ao mesmo tempo em que age como depósito de plaquetas revestidas pelo complexo, aumentando o *clearance* destas células.

Em usuários de drogas intravenosas, positivos para o vírus e trombocitopênicos, foi constatada atividade antiplaquetária na fração IgG do soro, sugerindo a presença de anticorpo anti-plaquetário, sub-forma IgG 7S, não encontrado em homens que fazem sexo com outros homens. Também foram observados aumentos nos níveis do complemento (C3 e C4) e nos complexos imunes circulantes, em até 85% dos pacientes (SANTA'ANNA e MADEIRA, 1996, p.12-13).

Da mesma forma, hemofílicos VIH positivos trombocitopênicos, semelhantemente aos portadores da púrpura trombocitopênica imune clássica, apresentaram atividade plaquetária de IgG no soro, com complexos imunes circulantes e níveis do complemento também elevados (RARPAKATIN e NARDI, 1998; WALSH e KARPATKIN, 1990 apud ZUNINO e TORALES, 2002).

Quanto à produção inefetiva de plaquetas, evidências apontam que células infectadas pelo VIH-1 comprometem o microambiente da medula induzindo déficits da hematopoiese. Estudos indicam que algumas *stem cells* não podem ser infectadas pelo VIH-1 até que este sofra diferenciações e passe a expressar um receptor apropriado de membrana capaz de torná-lo apto a entrar e se replicar nas células medulares hematogênicas. No entanto, algumas células do estroma medular, como células do endotélio microvascular, fibroblastos estromais e fagócitos mononucleares permitem a replicação do VIH-1. Uma proteína acessória do VIH - 1, chamada de Vpr, poderia contribuir para ativação de fagócitos mononucleares derivados da medula, resultando em fagocitose prematura das células circulantes, contribuindo em parte com as citopenias observadas em pacientes infectados pelo VIH -1 (KULKOSKY et al., 2000, p.497).

Particularmente no caso do megacariócito, o VIH torna-se infectante devido ao co-receptor CXCR4, um receptor de quimiocinas, gerando anormalidades ultra-estruturais (KOWALSKA et al., 1999 apud ZUNINO e TORALES, 2002).

Em indivíduos sem infecção pelo VIH, a função hematopoiética determina habilidade de formação de células proliferativas e formadoras de colônias da camada estromal da medula óssea. Em infecções *in vitro*, foi evidenciada diminuição da função de suporte da hematopoiese, não havendo perda desta função quando as células da camada estromal da medula são resistentes à replicação do vírus (BAHNER et al., 1997, p.1787).

O que se sabe hoje é que o VIH gera trombocitopenia por fatores multicausais, desde ação de anticorpos sobre as plaquetas com destruição periférica até ações centrais durante a formação das células sanguíneas, podendo em alguns casos, simular uma síndrome mielodisplásica, com graus variados de displasias em uma ou mais das linhagens celulares. Além da invasão do vírus nos megacariócitos e células do estroma medular, há a possibilidade de uma supressão hematopoiética mediada pelos efeitos tóxicos das drogas empregadas na terapia anti-retroviral durante a evolução da infecção (MOLLER e HASSELBALCH, 1993, p.1442).

2.7. B) BACTÉRIAS, PROTOZOÁRIOS E HELMINTOS

A destruição plaquetária promovida por bactérias Gram negativas e positivas pode resultar da ação das IgG nas plaquetas durante a sepse, decorrente da interação das células com complexos imunes e do fenômeno de CIVD (BITHELL, 1998, p.1502).

Uma das formas é a púrpura fulminante, uma patologia aguda, grave, progressiva e que cursa com síndrome de CIVD, onde crianças saudáveis adquirem normalmente infecção bacteriana, podendo também ser viral, com desenvolvimento de necrose hemorrágica da pele, devido à trombose vascular, quase sempre letal. Na patogênese há envolvimento da proteína C, manifestando as formas: 1) neonatal, hereditária, por deficiência de proteína C e S da coagulação; 2) pós-infecciosa (90% dos casos de síndrome fulminante), atribuída frequentemente a piodermites por varicela ou escarlatina de sete a 10 dias antes da púrpura e a 3) forma séptica, sobretudo por *Neisseria meningitidis*, produtora da endotoxina sorotipo C. O paciente evolui com hipotensão arterial devido à redução do fluxo capilar resultante de trombose e hemorragias em órgãos como supra-renais, rins, pulmões, pele, seguidas de necroses capazes de gerar seqüelas esqueléticas, isto, quando não levarem ao óbito (CENTRITTO et al., 2002, p.134).

Dentre as infecções bacterianas implicadas com a PTI, até mesmo o *Helicobacter pylori* (bactéria Gram negativa) já foi aventado como provável causador de desordem autoimune, capaz de resultar em anemia perniciosa e PTI. Gasbarrini et al. (1998 apud MICHEL et al., 2004, p.890) publicaram um trabalho em que pacientes com *H. pylori* apresentaram aumento substancial na contagem plaquetária após a erradicação da bactéria. Em estudos subseqüentes realizados entre italianos e japoneses observou-se uma prevalência maior que o esperado de *H. pylori* em pacientes com PTI (imune), sugerindo que tal bactéria poderia iniciar e perpetuar a PTI.

Ao contrário destes resultados, a análise dos níveis plaquetários em pacientes norte-americanos não evidenciou relação entre a infecção e a PTI, mesmo após a erradicação da bactéria, levando a especulações, do tipo: resposta a infecção por *H. pylori* influenciada pela imunidade celular, diferenças genéticas entre o *H. pylori* e expressão variada de antígenos Lewis pela bactéria (MICHEL et al., 2004, p.890).

Entre os protozoários, o *Plasmodium* constitui o achado mais freqüente, seja o *vivax* ou o *falciparum*. Embora o mecanismo ainda seja pouco conhecido, a demonstração de merozoítos no interior das plaquetas circulantes permite sugerir a destruição sem, contudo,

afirmar com certeza se devido apenas à lise, como se processa com as hemácias, ou se imunologicamente mediada por anticorpos.

Um estudo de 121 pacientes acompanhados no Instituto de Medicina Tropical do Amazonas, visando correlacionar o grau de trombocitopenia com a intensidade da parasitemia concluiu que tanto o *P. vivax* quanto o *P. falciparum* produzem trombocitopenia com igual frequência e intensidade, podendo acarretar níveis inferiores a $50.000/\text{mm}^3$, em 26% dos casos. Entretanto, a correlação entre o grau de parasitemia e a trombocitopenia só foi observada na infecção pelo *vivax* (MARQUES et al., 2003).

A redução das plaquetas na malária também resulta da maior captação no baço, já que o órgão encontra-se aumentado e a atividade fagocitária poderá estar acentuada nos casos de síndrome hiperesplênica.

Em alguns casos, até helmintos, como *Strongyloides stercoralis*, podem ocasionar púrpuras, sem necessariamente gerar a trombocitopenia, uma vez que a hemorragia petequiral presente nestes casos decorre da migração larvária pela parede dos vasos sangüíneos na derme papilar. Lesões desse tipo e ainda *rush* e púrpuras não são comuns, estando presentes em imunossuprimidos (VIH positivos, transplantados, alcoólatras, portadores de neoplasias, usuários crônicos de corticóides etc.), em que ocorre disseminação hematogênica, caracterizando a forma disseminada da doença, onde pode haver até lesões de parênquima cerebral (RIBEIRO et al., 2005, p.255 e 257).

2.8) PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA PÓS-VACINA

É comum a ocorrência de infecção viral com PTI. Porém, há evidências baseadas em diagnósticos de exclusão de trombocitopenia pós-vacinal, quando possíveis causas da redução das plaquetas são descartadas e quando o tempo de latência entre a vacina e o surgimento de sintomas é sugestivo. Já foram relatados casos de PTI após vacinas da tríplice viral, contra hepatite B, sarampo, caxumba e rubéola (BLACK, KAYE e JICK, 2003; MAEZONO e ESCOBAR, 2000).

No caso da tríplice viral, o risco de desenvolver PTI ocorre dentro de seis semanas após vacinação e apesar de vir aumentando significativamente, ainda permanece baixo, com incidência de um caso para cada 25.000 crianças vacinadas. Complicações ou conseqüências

da PTI a longo prazo, neste grupo etário, são raras e para a maioria das crianças menores de seis anos de idade a doença é autolimitada (BLACK et al., 2003, p.107).

Apesar de ser geralmente bem tolerada, com poucos efeitos colaterais, vários casos de plaquetopenia foram atribuídos à vacina da hepatite B. Em 1994, Paullin e Gabriel descreveram dois casos; em 1995, Meyboom et al. acrescentaram mais oito casos; e em 1998, Ronchie et al. apresentaram três casos, enquanto que Neau et al. demonstraram a relação em sete novos casos (MAEZONO e ESCOBAR, 2000, p.396-397).

2.9) PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA ISOIMUNE NEONATAL

Também conhecida por púrpura trombocitopênica aloimune neonatal, a púrpura trombocitopênica isoimune neonatal (PTIN) acomete fetos precocemente, possivelmente já a partir de 16 semanas, ou recém-nascidos, e é caracterizada por trombocitopenia de gravidade variável, indo da evolução subclínica durante toda a gestação e parto até aos casos de hemorragia intracraniana fatais. A prevalência gira em torno de 1:1.000 a 1:3.000 nascimentos (MURPHY, et al., 2002, apud OTHO et al., 2004, p.401).

A doença é causada pela interação de anticorpos dirigidos contra antígenos de superfície plaquetária, hoje identificados como PLA1 e PLA2, sendo o primeiro mais prevalente (cerca de 80% dos casos) e associado a maior gravidade, estando localizado no complexo GPIIb/IIIa da membrana plaquetária. Tais antígenos são derivados do pai, e a produção dos anticorpos pela mãe se dá porque esta não tem os antígenos PLA1 e PLA2, num mecanismo semelhante ao que ocorre na doença por incompatibilidade do fator Rh. Entretanto, nem todos os portadores dos antígenos desenvolverão a doença, supostamente porque a resposta aos mesmos estaria restrita a apenas alguns tipos de sistema HLA, como o DR3 (OTHO et al., 2004, p.399).

O quadro clínico é marcado principalmente por plaquetopenia, mas pode permanecer assintomático, ou apenas com sinais leves de redução da contagem plaquetária, como petéquias. Nos casos mais graves, o sangramento pode formar grandes hematomas e hemorragias em vários órgãos, sendo um deles o sistema nervoso central, culminando na forma mais grave de hemorragia da doença, atingindo 10 a 30% dos casos, com 10 a 12% de mortalidade por essa complicação (VAZ, IBIDI e FALCÃO, 2003, p.509).

A identificação da plaquetopenia é o primeiro passo para o diagnóstico, estando tipicamente entre 5.000 e 30.000/mm³, com número normal ou aumentado de megacariócitos ao exame da medula óssea. O diagnóstico pode ser confirmado com tipagem plaquetária, que será negativa na mãe e positiva no recém-nascido e no pai (VAZ, IBIDI e FALCÃO, 2003, p.509).

O tratamento é basicamente feito com administração de plaquetas, imunoglobulina humana intravenosa e exsangüineotransfusão. A corticoterapia mostrou-se ineficaz.

2. 10) PÚRPURA INDUZIDA POR DROGAS

A trombocitopenia induzida por drogas (TID) caracteriza-se por redução da contagem plaquetária, sobretudo por mecanismo imunológico, sendo, portanto, considerado um tipo secundário de PTI. Há drogas, entretanto, que atuam reduzindo a contagem plaquetária também por reduzir a produção de plaquetas, deprimindo diretamente a medula óssea (SHUMAN, 2001, p.1107).

É condição clínica de alta prevalência e diagnóstico fundamentalmente clínico, embora existam alguns critérios que possam ser seguidos para uma certeza diagnóstica, mesmo que geralmente seja difícil executá-los por completo. Os critérios são os seguintes: 1) observação das manifestações de púrpura só após o uso da medicação suspeita, 2) afastamento de todas as outras possíveis causas, 3) a contagem plaquetária deve subir após a retirada da droga, pelo menos a níveis basais, e 4) a relação droga específica/plaquetopenia deve ser confirmada *in vitro* (LOURENÇO, 2001, p.766).

A fisiopatogenia é incerta, havendo, não obstante, vários indícios laboratoriais dos mecanismos envolvidos, como a identificação de imunocomplexos formados a partir da ligação da droga a um anticorpo plasmático que é captado pelas plaquetas. Outro mecanismo provável inclui a adsorção da droga à superfície plaquetária, após o que uma modificação da conformação da droga a tornaria imunogênica, com conseqüente produção de anticorpos que se ligariam à plaqueta. A ligação dos anticorpos à plaqueta também pode ser desencadeada por uma possível alteração da conformação protéica de componentes da membrana plaquetária (LOURENÇO, 2001, p.766).

O diagnóstico, como já foi dito, é principalmente clínico. Porém alguns testes laboratoriais têm sido introduzidos na prática clínica com o objetivo de identificar os anticorpos envolvidos na destruição plaquetária. Alguns destes testes demonstram, por exemplo, que plaquetas normais sofrem maior deposição de imunoglobulina ou complemento quando associadas *in vitro* a algumas drogas. Também podem ser avaliadas as interferências na agregação plaquetária induzida pela droga, na liberação de substâncias dos grânulos densos ou do citoplasma, e na coagulabilidade plaquetária (LOURENÇO, 2001, p.766).

A forma mais eficaz de tratar uma TID é a suspensão da droga por outra de ação semelhante, mas de composição química diferente, sendo que alguns autores indicam o uso de imunoglobulina endovenosa nos sangramentos muito graves. É importante salientar que uma mesma droga que desencadeie plaquetopenia num paciente pode não ter o mesmo efeito em outros pacientes, o que permite sugerir forte indício de um fator predisponente individual. Os principais fármacos associados à trombocitopenia são listados abaixo, baseados em numerosos relatos, bem como em evidências *in vitro* e *in vivo* de anticorpos anti-plaquetários, destacando-se o fato de que essa lista tende a aumentar com a introdução de novos fármacos na prática clínica (NASCIMENTO, 2006; SHUMAN, 2001):

Drogas que provocam trombocitopenia:

- Por ação na medula óssea: etanol, estrógenos, tolbutamina;
- Por mecanismo imunológico: acetaminofen, cefalotina, penicilina, quinidina, rifampicina, AAS;
- Por mecanismo não-imune (SHU/PTT): ticlopidina, mitomicina, cisplatina e ciclosporina.
- Por mecanismo desconhecido: acetazolamida, AAS, aloperidol, amiodarona, ampicilina, carbamazepina, cefalexina, clonazepan, clorotiazida, clorpromazina, cimetidina, ciprofloxacino, codeína, digoxina, eritromicina, fenil-hidantoína, fluoxetina, furosemida, gentamicina, glimepirida, heroína, indometacina, isoniazida, meperidina, metoprolol, minoxidil, penicilamina, pentamidina, pirazinamida, sulfodiazina, sulfametoxazol, tamoxifeno, tetraciclina, trimetoprima, valproato, xilocaína.

2.11) PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma condição clínica caracterizada por provocar manifestações de trombocitopenia concomitantemente aos sinais e sintomas decorrentes da obstrução difusa de arteríolas e capilares, devidas à formação de microtrombos compostos principalmente de plaquetas, após a agregação plaquetária intravascular, sendo descrita inicialmente por Moschcowitz, em 1924 (FERRO, 1999, p.739). A obstrução da microcirculação pode acometer órgãos importantes como o cérebro e os rins, podendo levar a quadro neurológico relevante e insuficiência renal aguda. O quadro também é acompanhado de anemia hemolítica microangiopática acentuada (LOURENÇO, 2001, p.780).

Epidemiologicamente a patologia é marcada por acometer principalmente mulheres, adultas, em geral a partir da terceira década, não se identificando, na grande maioria dos casos, nenhum fator desencadeante associado, o que a diferencia da síndrome hemolítico urêmica (SHU), doença com características clínicas semelhantes à PTT. Sabe-se, entretanto, que em alguns casos a PTT é uma complicação de determinadas patologias, como a associação com VIH/SIDA etc., e até mesmo em casos de gravidez (RANZINI et al., 2002, p.1133).

A fisiopatologia da PTT ainda não é totalmente esclarecida, mas evidências recentes vêm apontando para dois mecanismos diferentes e aparentemente complementares na gênese da doença: a lesão endotelial e um distúrbio da coagulação, que juntos favoreceriam a formação dos microtrombos. Na PTT, em suas diversas formas clínicas, idiopática, adquiridas ou genéticas, esporádicas ou recorrentes, o mecanismo exato da lesão endotelial ainda não é conhecido, mas podem ser múltiplos, dependendo do quadro clínico associado (idiopático, infecções, drogas, gravidez, patologias auto-imunes, etc.), postulando-se, ainda, a existência de mecanismos amplificadores da lesão endotelial, como a atuação de algumas citocinas e de fenômenos oxidativos. Por outro lado, a lesão da célula endotelial, por si só, é fator desencadeante da formação de microtrombos, visto que ocorre diminuição de sua trombo-resistência e aumento de sua capacidade trombogênica, podendo induzir a trombose por múltiplos mecanismos, principalmente pela alteração de sua membrana celular, com conseqüente diminuição dos sistemas inibidores da coagulação, expressão de fator tissular, diminuição do sistema da ectoadepsase (CD39) e a liberação de fator de von Willebrand (FvW) (AVALOS, 2000, p.51).

Um passo importante, todavia, para a elucidação do mecanismo de formação dos microtrombos ocorreu a partir da década de 80, quando das primeiras evidências da existência de grandes multímeros do FvW no soro dos pacientes acometidos, e não no endotélio ou nas plaquetas como ocorre normalmente (MOAKE, et al., 1982, p.1432-1435 apud LOURENÇO, 2000, p.781). Esses multímeros seriam responsáveis pela agregação plaquetária na microcirculação. Mais tarde, já em 1996, em pessoas sem a doença, observou-se que esses multímeros eram clivados por uma metaloprotease (MP). A partir de então, os estudos foram dirigidos à atuação da MP, onde se observou que, na maioria dos casos, havia inibição da enzima por meio de auto-anticorpos específicos, da classe IgG (70% dos casos), que atuavam de forma transitória, e que, para alguns autores, poderiam também atuar diretamente na

produção de lesão endotelial, como mecanismo principal de indução da agregação plaquetária. Há, no entanto, formas raras de PTT de origem familiar, bem como formas crônicas recorrentes, em que não se observa a atuação de auto-anticorpos contra a MP, o que pode sugerir que haja problemas na função ou produção da proteína de ordem genética.

A agregação plaquetária e conseqüente formação de microtrombos estimulada pelo acúmulo dos grandes multímeros de FvW ocorreria principalmente nos locais de elevada força de cisalhamento da microcirculação, acarretando no acometimento de alguns órgãos e o surgimento de sintomatologia específica, como a neuropatia encontrada na doença, além de lesão mecânica das hemácias, culminando com a anemia hemolítica (LOURENÇO, 2001, p.781).

Há uma forma de PTT secundária a diversas patologias, como LES, artrite reumatóide, PTI, dentre outras, assim como a agentes terapêuticos, como ticlopidina e ciclosporina. A associação de PTT com LES já vem sendo relatada desde a primeira metade do século passado, podendo aparecer tanto como um complicador do LES como antecedendo-o ou surgindo concomitantemente ao mesmo, o que dificulta o diagnóstico da PTT, uma vez que esta patologia guarda semelhanças clínicas importantes com o LES (FERRO, 1999, p.741). Também é descrita a semelhança da PTT com a síndrome anti-fosfolipídica catastrófica, uma forma rara de trombocitopenia que também pode evoluir com microtrombos e anemia hemolítica microangiopática (GRINBERG, et al., 2001, p.743).

O quadro clínico é representado principalmente pelos sinais e sintomas decorrentes do acometimento dos órgãos pela obstrução da microcirculação. Há, entretanto, pentade clássica, composta por trombocitopenia, anemia hemolítica, redução da função renal, sintomas neurológicos e febre, sendo que com maior freqüência ocorrem anemia hemolítica, trombocitopenia e os sintomas neurológicos. Trata-se de doença com alta mortalidade, e o diagnóstico diferencial faz-se principalmente com síndrome de Evans, AHAI, pré-eclâmpsia, sepse, endocardite e vasculites secundárias a colagenoses (LOURENÇO, 2001; ROCK, et al., 1998, p.1031-1036).

O diagnóstico laboratorial é feito principalmente pela análise do sangue periférico, em que se observam sinais de hemólise e policromasia, além de ponteados basófilos, acompanhado de grande número de hemácias fragmentadas ou de esquizócitos. Leucocitose e trombocitopenia importante são achados freqüentes. Pode ocorrer intensa elevação da

desidrogenase lática (DLH), enquanto que a elevação de bilirrubina é discreta, pois a hemólise é intravascular. Reticulocitose ocorre devido à grande anemia. Apesar de o acometimento renal ser freqüente, não se observa aumento importante de uréia e creatinina. O coagulograma é, em geral, normal (AVALOS, 2000, p.54). O diagnóstico pode ser confirmado por métodos de quantificação da metaloprotease, o que infelizmente ainda é restrito aos grandes centros especializados, pelo elevado custo e complexidade do método (AMARAL et al., 2003, p.131).

O tratamento consiste na reposição ou substituição da metaloprotease deficitária através de plasmaférese, que também atuaria retirando os multímeros de alto peso molecular de FvW. A infusão de plasma fresco é um método usado desde a década de 70, sendo, entretanto, menos eficaz que a plasmaférese, que também é eficiente na remoção dos anticorpos dirigidos contra a MP, quando estes estão presentes. Sua indicação é limitada aos casos de PTT crônica recidivante de caráter familiar, e deve ser realizada na espera pela plasmaférese. Com a plasmaférese, a remissão é atingida em 80-90% dos casos, tendo o tratamento tempo médio de duração de 10 dias. O controle da eficácia terapêutica pode ser feito com a medida da hemoglobina, contagem de plaquetas, nível de DLH e de creatinina, a quantidade de esquizócitos e o estado neurológico. O uso de corticóides em altas doses também é indicado. Alguns autores enfatizam o uso de imunossuppressores associados à plasmaférese (FERRO, 1999, p.742).

2.12) PÚRPURA INDUZIDA POR SHU

A SHU é uma doença grave, de acometimento sistêmico, com comprometimento marcante principalmente de rins e, em segundo plano, do sistema nervoso central, sendo característica a associação com anemia hemolítica traumática (presença de esquizócitos) e plaquetopenia (CAMPOS et al., 2004, p.59). Pertence ao grupo das microangiopatias trombóticas, juntamente à PTT, com quem guarda semelhanças significativas. Foi descrita inicialmente por Gaser et al. (1955 apud AVALOS, 2000, p.47) em crianças como uma entidade caracterizada por anemia hemolítica com hemácias fragmentadas, trombocitopenia e insuficiência renal aguda, com trombose da microcirculação de diversos órgãos, especialmente dos rins.

Acomete principalmente crianças, sobretudo as menores de três anos, sem predileção por sexo, diferentemente da PTT, que é mais freqüente em mulheres adultas. É clara atualmente a associação da SHU com infecções causadas por bactérias produtoras de toxinas

que lesam o endotélio – principalmente dos rins, e por isso pode ter caráter epidêmico. Todavia, muitos casos de SHU são de origem idiopática, secundários a agravos à saúde ou de origem familiar (AVALOS, 2000, p.47).

Não foi encontrada deficiência da MP na SHU, tampouco se constatou hipofunção desta enzima provocada por auto-anticorpos, o que evidencia uma fisiopatologia diferente da observada na PTT. O papel da lesão endotelial na SHU é, então, destacado como o único evento inicial desencadeador da microagregação plaquetária, corroborado pela presença de modificações estruturais vistas no endotélio por microscopia eletrônica, como edema celular, vacúolos citoplasmáticos, alterações lisossomais e mitocondriais, etc., incluindo necrose, com exposição do sub-endotélio. Na fase aguda da doença, são encontradas provas indiretas de lesão da célula endotelial, como células endoteliais circulantes no plasma, aumento de trombomodulina, de P-selectina de FvW, etc. Pouco se sabe ainda sobre a perda da tromborresistência decorrente da lesão do endotélio, a chamada “atividade endotelial”, mas apresenta a mesma fisiopatologia descrita para a PTT, com atuação de mecanismos de ativação da coagulação e da ativação plaquetária e de hipofibrinólise, com ênfase para as alterações de sua membrana e diminuição dos sistemas inibidores de coagulação, expressão de fator tissular, diminuição do sistema de ectoadepease (CD39), a liberação de FvW, etc. (AVALOS, 2000, p.49).

A principal toxina bacteriana envolvida na lesão endotelial é a toxina shiga, tipos 1 e 2, com suas variantes 2c e 2e, que possivelmente entram na circulação dos pacientes conjuntamente com endotoxinas secretadas pela mesma bactéria ou por outras bactérias intestinais. As toxinas shiga têm duas subunidades, A e B, sendo esta última, a responsável pela ligação à membrana da célula endotelial, através de sua conexão com um receptor glicolípídico (globotriasol ceramide ou Gb3), presente nas células do endotélio glomerular, túbulo renal e células vermelhas, além de outras áreas da microcirculação. Esse processo dá passagem à subunidade A ao interior da célula, por endocitose, que se fixa ao ribossoma celular na fração 60s, interrompendo a transcrição normal da célula, alterando sua função, o que pode culminar em morte celular por lesão direta ou por apoptose. A toxina também estimula uma resposta inflamatória que pode propiciar, por retro-alimentação, a continuidade do processo, através do aumento da expressão do receptor Gb3 nas células endoteliais e de moléculas de adesão de neutrófilos e monócitos no endotélio, facilitando sua interação. Apesar do reconhecimento do mecanismo de atuação da toxina no endotélio, ainda é obscuro

o porquê de a SHU surgir apenas em 5%-10% dos pacientes com infecção importante por cepas de *E. coli* enterohemorrágicas, uma das maiores produtoras de toxina shiga (AVALOS, 2000, p.49).

Por sua vez, as formas idiopáticas, secundárias ou familiares de SHU ocorrem em crianças maiores e adultos esporadicamente ou com recorrências freqüentes associadas a maior morbimortalidade na fase aguda da doença. Não apresentam causa conhecida, mas sua relação com patologias autoimunes ou transplante de órgãos, gravidez, parto e tratamento hormonal etc., levam a pensar que modificações do sistema imune e do meio hormonal sistêmico podem ser fatores predisponentes ou condicionantes para a lesão endotelial e trombose, não obstante ainda não se conheça seu mecanismo, além da existência de casos familiares, o que evidencia a importância de fatores genéticos (AVALOS, 2000, p.50).

O quadro clínico é semelhante ao da PTT, caracterizada por anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, mas com predomínio das manifestações renais, com grande tendência a evoluir para insuficiência renal aguda, que pode se manifestar por hematúria e proteinúria significativas, hipertensão arterial de início recente, sangramento, fragilidade capilar, fadiga, febre, sintomas neurológicos, náuseas, vômitos e hematúria em graus variáveis são sintomas proeminentes da SHU. O diagnóstico laboratorial é feito pelo estudo da função renal, basicamente por uréia e creatinina, que apresentam aumento rápido e em níveis muito elevados, a ponto de requerer diálise. Também se observa, no sangue periférico, presença de esquizócitos, pela hemólise, com conseqüente elevação da DLH, associada à trombocitopenia, com contagem plaquetária menor que $100.000/\text{mm}^3$ (RAMOS et al., 2002, p.557).

O tratamento é feito principalmente por meio de suporte clínico e diálise, com um número de recidivas menor que o da PTT (LOURENÇO, 2001, p.783). É cada vez mais relevante o uso de infusão de plasma e plasmaférese no tratamento de SHU/PTT, possibilitando aumento da sobrevida em 80% a 90%. A reposição de plasma pode ser feita inicialmente com 30-40 ml/kg, seguida de 15-20 ml/kg como dose de manutenção. Os parâmetros para a interrupção da plasmaférese e da infusão de plasma são a monitorização diária de hematócrito, reticulócitos, plaquetas e LDH. A remissão completa é definida por resolução dos sintomas neurológicos, plaquetas com valores superiores a $150.000/\text{mm}^3$, aumento gradual sustentado da hemoglobina e nível normal de LDH. Devem ser realizados

exames laboratoriais para seguimento e, se diagnosticada recorrência, o tratamento deve ser reiniciado (RAMOS et al., 2002, p.558).

3. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

3.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com consultas de primeira vez no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2003 e plaquetometria inferior a $150.000/\text{mm}^3$, associada a sinal de púrpura ou qualquer uma das formas indicativas de sangramentos na derme (equimoses, petéquias ou hematomas) e/ou sangramentos de mucosas.

3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes com diagnóstico de púrpura vascular ou trombocitopática e casos que não apresentaram registros de sangramentos dérmicos ou nas mucosas, ainda que possuíssem plaquetopenia inferior a $150.000/\text{mm}^3$.

3.3 Casuística

Neste estudo, os critérios de inclusão na pesquisa permitiram uma amostragem de 147 pacientes que realizaram consultas de primeira vez nos ambulatórios do HEMOPA, durante o período de estudo. A amostra compreende pacientes de ambos os sexos, em faixa etária que varia de um mês de idade até 76 anos e engloba indivíduos de Belém, dos diferentes bairros, da zona metropolitana, de cidades do interior do estado e alguns casos compreendem pacientes de estados vizinhos.

3.4 Método

Diante do objetivo de determinar a prevalência das causas de púrpura trombocitopênica em período progressivo, o tipo de pesquisa epidemiológica mais adequada foi o estudo longitudinal, retrospectivo, seccional ou transversal.

Os casos que preencheram os critérios acima descritos foram então selecionados e os dados de seus prontuários catalogados em uma ficha (Apêndice) contendo dados de identificação e indicadores sócio-demográficos, queixas, manifestações purpúricas e sinais/sintomas da possível doença subjacente, além de valores contidos no hemograma, coagulograma e resultados dos principais exames realizados, como sorologias, provas

reumáticas, inflamatórias, de função hepática e renal, entre outros, julgados oportunos pelo médico, no momento inicial da consulta.

Após coletados, os dados foram armazenados em um banco de dados criado no programa Epi-Info 2000, versão 3.3.2 para Windows.

Os exames laboratoriais e as referências clínicas da doença foram analisados individualmente, paralelamente às evoluções médicas registradas nos prontuários, de modo que se pudesse chegar à conclusão sobre o diagnóstico provável.

3.5 Análise Estatística

As prevalências das causas de púrpura trombocitopênica, as queixas, o cruzamento entre os níveis plaquetopênicos, os eventos sangrantes e os dados sobre as PTI foram obtidos junto ao banco de dados, utilizando as medidas de estatísticas básicas do programa Epi-Info 2000, versão 3.3.2. Os testes estatísticos de significância empregados foram os testes do Qui-Quadrado e Exato de Fischer.

Os gráficos e tabelas foram construídos tendo como fonte os dados obtidos durante a coleta realizada na instituição e, elaborados com a ajuda do Microsoft® Office Excel 2003, versão 7.

4. RESULTADOS

De janeiro de 2001 a dezembro de 2003 foram realizadas 8000 consultas no HEMOPA, das quais 208 (2,60%) tiveram o diagnóstico de púrpura. Destas, 147 casos (70,67%) apresentaram critérios de inclusão para púrpura trombocitopênica, ou seja, 1,83% do total de atendimentos no período. Entre os casos de púrpura trombocitopênica, a principal causa encontrada no momento da primeira consulta foi a PTI, com 110 casos (74,82%), seguida das patologias reumáticas, com 10 casos (6,80%), das quais o LES contribuiu com três destes casos (2,04%). Foram registrados três casos (2,04%) por hepatopatia e outros três com sorologia positiva para VIH, e um (0,68%) com associação entre VIH e HCV. O HCV isoladamente foi responsável por dois casos (1,36%). Dois (1,36%) também foram os casos para cada etiologia a seguir: dengue, hipoplasia medular e seqüestro. Outros diagnósticos contribuíram com um caso cada, totalizando dez outras etiologias (6,80%) sendo CMV/B19, dipirona, vacina contra DTP, VEB/hipoplasia, púrpura neonatal, síndrome do anti-corpo antifosfolípide (SAA), SHU, síndrome de Evans, varicela e VHB.

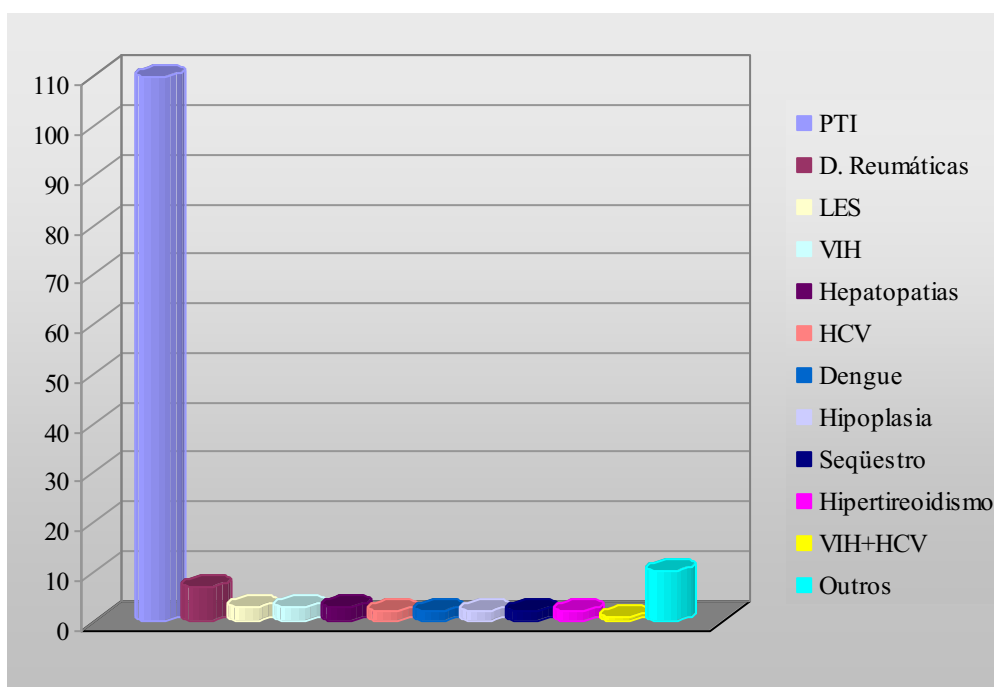


Figura 01 – Casos de púrpura trombocitopênica de acordo com a causa, registrados no HEMOPA de janeiro/2001 a dezembro/2003.

Tabela 01 – Casos de púrpura trombocitopênica de acordo com a causa, registrados no HEMOPA de janeiro/2001 a dezembro/2003.

<i>Causas</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>Porcentagem</i>
PTI	110	74,82
Doenças reumáticas	7	4,76
LES	3	2,04
VIH	3	2,04
Hepatopatias	3	2,04
VHC	2	1,36
Dengue	2	1,36
Hipoplasia	2	1,36
Seqüestro	2	1,36
Hipertireoidismo	2	1,36
VIH/VHC	1	0,68
Outros	10	6,80
Total	147	100

Fonte: HEMOPA

As queixas mais citadas na primeira consulta foram equimoses, com 58 pacientes (39,45%), seguidas de petéquias, com 31 (21,08%), hematomas, com 12 (8,16%), epistaxes, com 10 (6,80%), gengivorragias, com oito (5,44%) e metrorragias, com sete pacientes (4,76%). Havendo outras, como sangramentos em sítios não definidos, com oito casos, e queixas inespecíficas, como anemia e cefaléia, dentre outras, representadas como outras queixas, com 18 casos (12,24%).

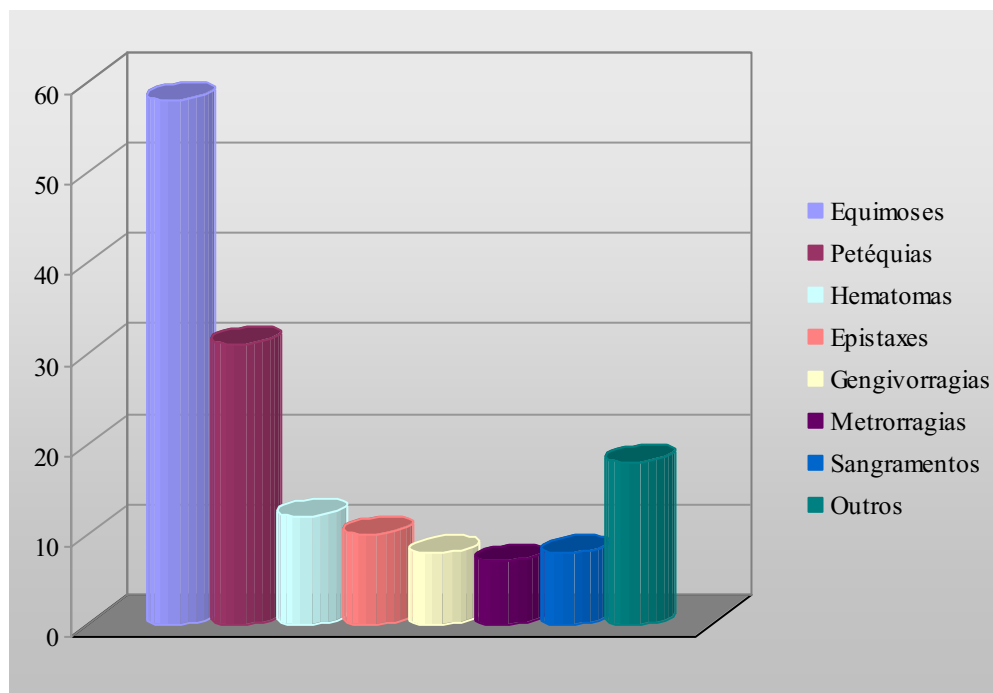


Figura 02 – Principais queixas na primeira consulta dos pacientes atendidos no HEMOPA.

Tabela 02 – Principais queixas na primeira consulta dos pacientes atendidos no HEMOPA.

<i>Queixa</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>Porcentagem</i>
Equimoses	58	34,45
Petéquias	31	21,08
Hematomas	12	8,16
Epistaxes	10	6,80
Gengivorragias	8	5,44
Sangramentos não especificados	8	5,44
Metrorragias	7	4,76
Outros	18	12,24

Fonte: HEMOPA

Quanto à plaquetometria, por ocasião do primeiro exame, obtiveram-se para as 147 púrpuras trombocitopênicas, seis níveis plaquetários por milímetro cúbico assim distribuídos: nível um (100 a 149 mil), 16 casos (10,88%); nível dois (50 a 99 mil), 35 casos (23,801%); nível três (20 a 49 mil), 26 casos (17,68%); nível quatro (10 a 19 mil), 24 casos (16,32%);

nível cinco (cinco a nove mil), 31 casos (21,08%); e nível seis (inferior a cinco mil), 15 casos (10,20%).

Tabela 03 – Níveis plaquetários dos 147 casos de púrpuras trombocitopênicas.

<i>Nível</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>Plaquetometria (mil/mm³)</i>
1	16	100 a 149
2	35	50 a 99
3	26	20 a 49
4	24	10 a 19
5	31	5 a 9
6	15	menos de 5

Fonte: HEMOPA

Durante a análise dos dados, foi possível correlacionar queixas apresentadas com cada nível plaquetário, o que é representado na tabela a seguir.

Tabela 04 – Sinais/sintomas na primeira consulta por nível plaquetário.

	<i>149.000 a</i> <i>100.000</i>	<i>99.000 a</i> <i>50.000</i>	<i>49.000 a</i> <i>20.000</i>	<i>19.000 a</i> <i>10.000</i>	<i>9.000 a</i> <i>5.000</i>	<i>< 5.000</i>
Equimoses	7	7	11	8	15	10
Petéquias	2	4	3	6	11	5
Hematomas	-	3	3	1	2	3
Epistaxes	1	4	2	1	1	1
Gengivorragia	-	3	-	2	1	2
Metrorragia	-	1	3	2	1	-
Sangramentos	-	3	1	3	1	-
Outros	-	6	3	2	3	2

Fonte: HEMOPA

Foram ainda registrados 14 (9,52%) pacientes, totalizando, juntos, 16 sítios de sangramentos que a literatura aponta como indicadores da severidade da plaquetopenia e que, por esta razão, denotam maiores riscos. Entre eles, houve seis (38%) sangramentos no trato

gastrintestinal (melena e disenteria), quatro (25%) oculares, quatro (25%) no trato urinário (hematúria), um (6%) intracerebral e um (6%) otológico. Sendo que, na maioria desses, sangramentos – 11 casos (78,57%), os níveis plaquetários encontravam-se abaixo de 50.000/mm³. Testou-se a hipótese de que tal plaquetometria cursaria com os sangramentos mais severos e, aplicando-se o teste do qui-quadrado para os 11 casos com valores inferiores a 50.000/mm³ dentre os 14 pacientes com os sangramentos referidos, obteve-se p = 0,0614, invalidando tal hipótese.

Tabela 05 – Sangramentos indicadores de maior gravidade (plaquetopenia < 50.000).

<i>Tipo de sangramento</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>Porcentagem</i>
Melena	5	32
Hematúria	4	25
Sangramento ocular	4	25
Disenteria	1	6
Sangramento otológico	1	6
Sangramento intracerebral	1	6
Total	16	100

Fonte: HEMOPA

Quanto aos sinais e sintomas, os mais referidos pelos pacientes durante a evolução da doença foram equimoses, com 92 (65,58%) pacientes, petéquias, com 49 (34,02%), gengivorragias, com 37 (25,17%), hematomas, com 30 (20,40%), metrorragias, com 21 (14,28%), epistaxes, com 18 (12,24%), hemorragias ou sangramentos outros, com 12 (8,16%), melena, com cinco (3,40%), hematúria, com quatro (2,72%), e outros sinais e sintomas, presentes em 83 pacientes (56,46%).

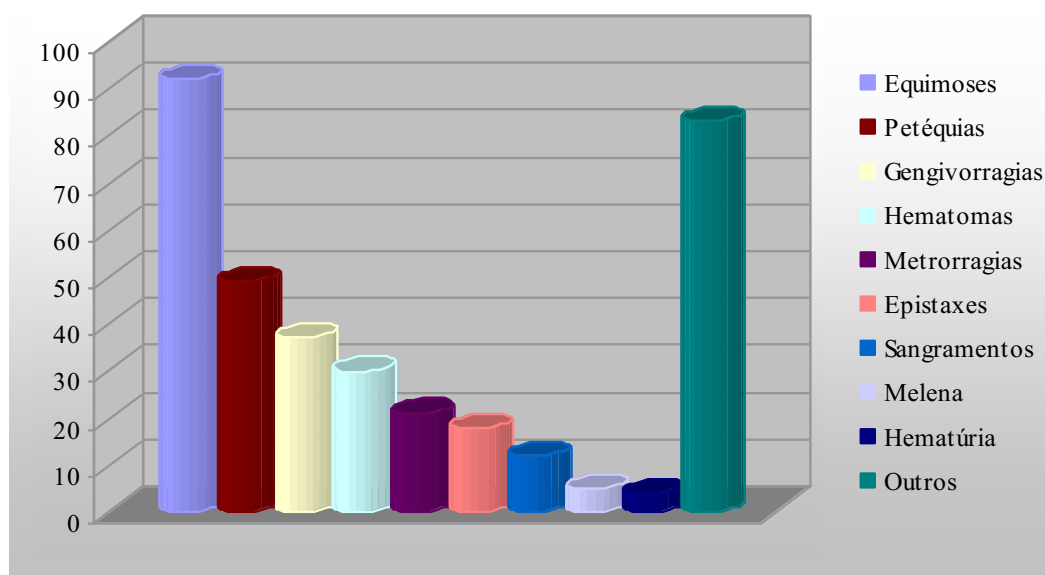


Figura 03 – Sinais e sintomas mais referidos durante a evolução da doença.

Entre os 110 pacientes com PTI, a distribuição quanto ao sexo foi de 72 casos em mulheres (65,5%) e 38 casos em homens (34,5%).

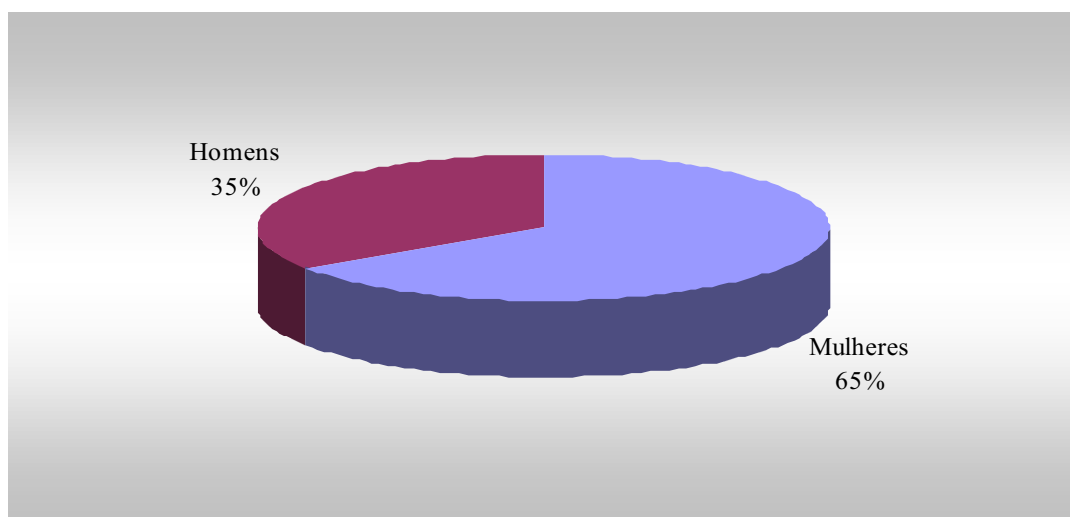


Figura 04 – Distribuição por sexo das PTI.

Na evolução, sem a estratificação por grupos etários, os casos agudos ocorreram em 48 pacientes (43,6%), os crônicos, em 47 (42,7%), sendo que 14 pacientes (12,7%) não retornaram para seguimento e um paciente (0,9%) foi encaminhado para outro serviço.

Tabela 06 – Representação quanto à evolução da doença.

<i>Evolução</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>Porcentagem</i>
Aguda	48	43,6
Crônica	47	42,7
Sem evolução	14	12,7
Encaminhamento	01	0,9
Total	110	100,0

Fonte: HEMOPA

Ao estratificar-se por faixas etárias, em menores e maiores de sete anos, obteve-se diferença percentual nas evoluções. Na menor faixa etária (menores de sete anos), encontrou-se 28 casos agudos (60,9%) do total de 46 enquadrados nesta categoria e, na faixa acima dos sete anos, foi constatada maioria de PTI crônicas, 33 casos (52,4%), diante de um total de 63. Contudo, para estes resultados, ao aplicar-se o Teste Exato de Fischer, não ficou demonstrado significado estatístico, com $p = 0,2466$.

Tabela 07 – Evolução das PTI em menores de sete anos.

<i>Evolução</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>Porcentagem</i>
Aguda	28	60,9
Crônica	13	28,3
Sem evolução	4	8,7
Encaminhada	1	2,2
Total	46	100,0

Fonte: HEMOPA

Tabela 08 – Evolução das PTI entre os maiores de sete anos.

<i>Evolução</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>Porcentagem</i>
Aguda	20	31,7
Crônica	33	52,4
Sem evolução	10	15,9
Total	63	100,0

Fonte: HEMOPA

Quando se trabalhou a hipótese de que as PTI agudas estariam mais ligadas a processos infecciosos obtiveram-se 25 casos com provável infecção associada dentre os 48 casos agudos, uma proporção de 52,1%. Ao passo que entre as crônicas, de um total de 47 casos, indícios de infecção estiveram presentes apenas em cinco pacientes (10,6%). Aplicando o Teste Exato de Fischer, obteve-se $*p = 0,00001*$, valor estatisticamente significativo.

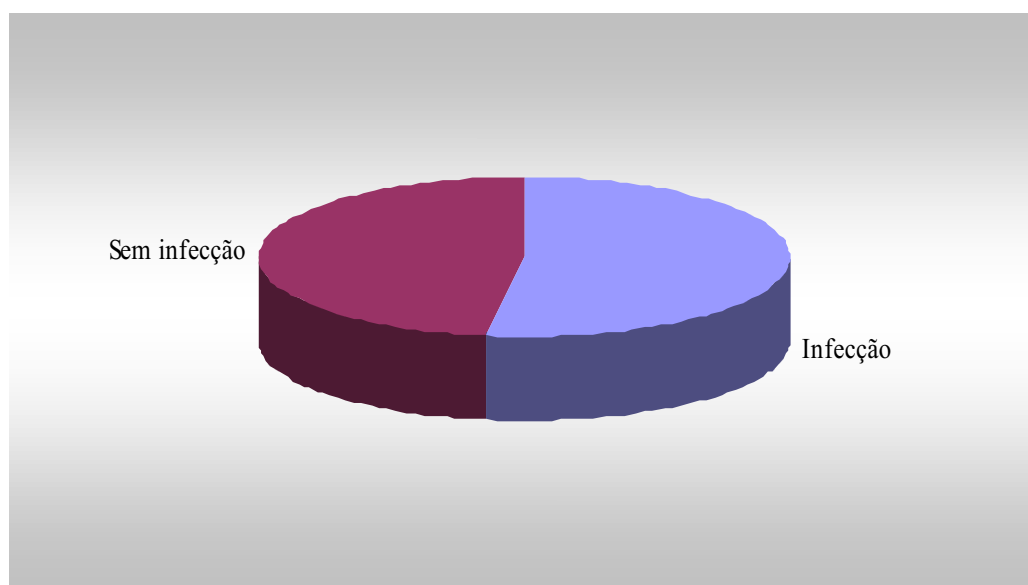


Figura 05 – Distribuição dos casos quanto à presença ou ausência de infecção na PTI aguda.

Dos 16 casos de PTI aguda ocorrida em menores de sete anos e que apresentavam indícios de algum processo infeccioso, 10 deles (62,5%) ocorreram no primeiro semestre do ano. Para este valor, aplicando-se o teste do Qui-Quadrado chegou-se ao $p = 0.4533$, portanto, sem evidências da suposta associação entre infecção e os meses de mais chuvas em Belém.

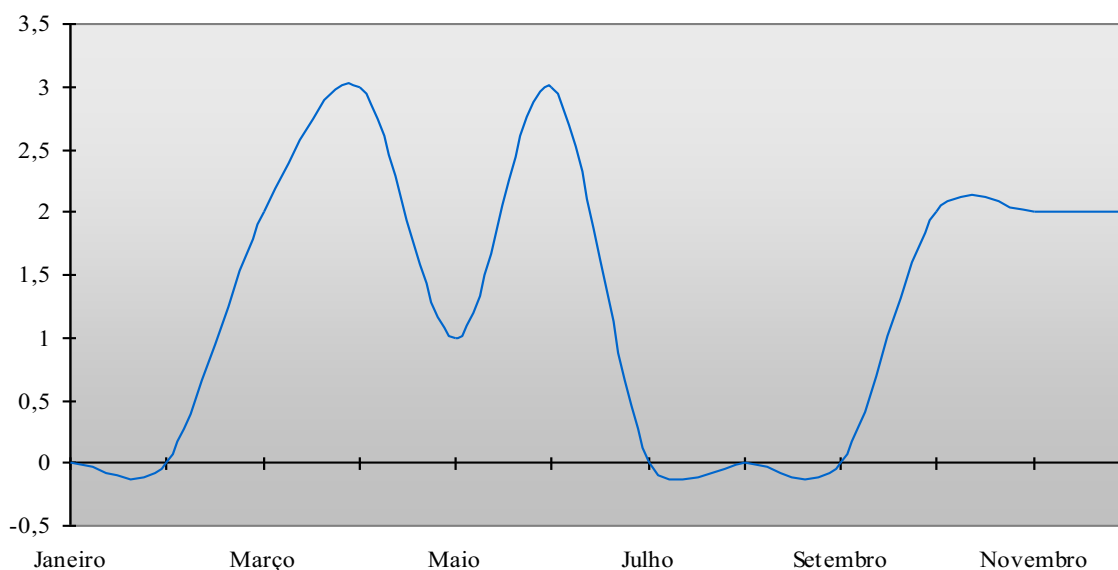


Figura 06 – Ocorrência de PTI aguda/meses, em menores de sete anos, com indícios de infecção.

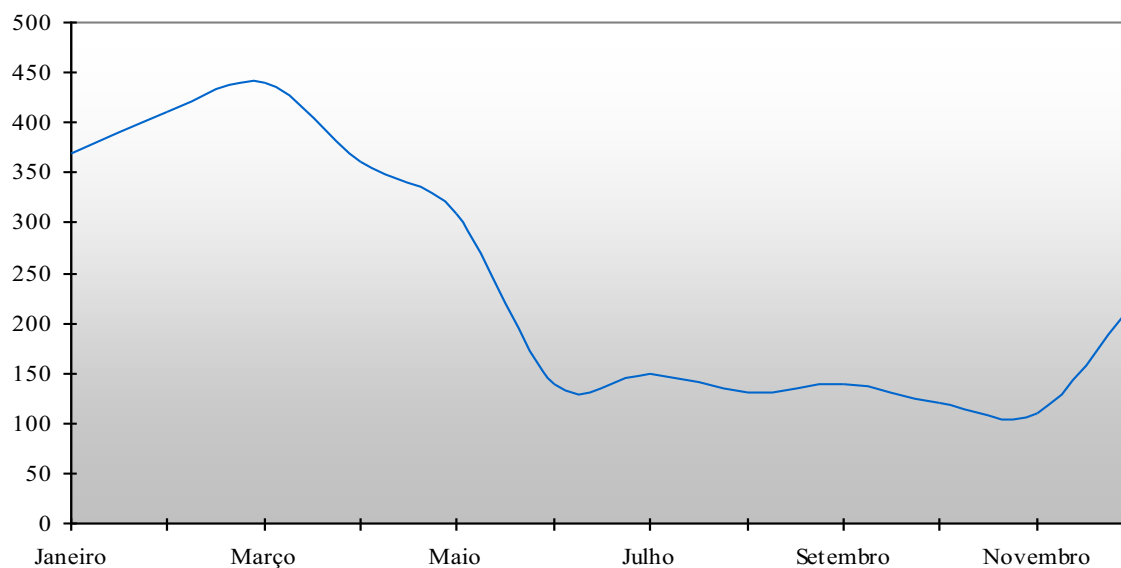


Figura 07 – Série histórica dos índices pluviométricos em Belém, de 1961-1990.

A associação de púrpura trombocitopênica com o uso de alguma medicação foi observada em 21 pacientes (14,28%) do total de 147 do estudo, sendo o ácido acetilsalicílico o mais freqüente, com cinco casos (23,80%), seguido da dipirona, com três casos (14,28%), alendazol, diclofenaco e derivados da sulfã, com dois casos (9,52%) cada, além de amoxicilina, ampicilina, anticoncepcionais orais, cefalexina, metronidazol e paracetamol, com um caso (4,76%) cada, sendo também um caso registrado após vacina DPT (4,76%).

Tabela 09 – Frequência de púrpuras trombocitopênicas associadas com medicações.

<i>Droga</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>Porcentagem</i>
AAS	5	23,80
Dipirona	3	14,28
Albendazol	2	9,52
Diclofenaco	2	9,52
Sulfa	2	9,52
Amoxicilina	1	4,76
Ampicilina	1	4,76
Anticoncepcionais orais	1	4,76
Metronidazol	1	4,76
Paracetamol	1	4,76
Vacina DTP	1	4,76
Total	21	100

Fonte: HEMOPA.

5. DISCUSSÃO

A púrpura trombocitopênica é uma doença relativamente rara, mas que merece atenção médica em todas as especialidades, devido à sua associação com várias doenças diferentes, além de sua forma idiopática (PTI), mais prevalente, e que pode estar associada a formas graves de sangramento em pelo menos 5% dos casos, como a hemorragia intracraniana, por exemplo. Pode ser resultante de várias etiologias, sendo clara a predominância de casos decorrentes de processos auto-imunes. Engrossam ainda o leque das causas auto-imunes o LES, a artrite reumatóide, a esclerodermia etc.

Teve para os 147 casos analisados, prevalência estimada em 0,00147; valor este, bem abaixo daqueles encontrados na literatura revisada, que apontaram prevalência entre 3,2/100.000 habitantes a cada ano (estudo dinamarquês) e 6,6/ 100.000 habitantes a cada ano (estudo sueco) (GARCIA e MOYADO, 2001, p.461; POCKROS, 2002, p.2044).

O presente estudo apontou uma freqüência de 74,8% de PTI na amostra de 147 casos de púrpura trombocitopênica, consideravelmente maior do que a encontrada por GUERRA et al., 2003 que assinalaram freqüência de 50,3% de casos de PTI em pacientes trombocitopênicos num estudo no Centro de Hematologia de São Paulo (CHSP) entre 1997 e 2002. Esta diferença de 24,5% pode ser resultante da limitação na busca das possíveis doenças associadas, refletida principalmente pelo tipo de estudo realizado, onde o caráter retrospectivo reduz os autores a observadores de prontuários, sem a possibilidade de intervenção como a realização de novos exames laboratoriais, no curso da doença. Ainda, a ausência de indício de doença subjacente na primeira consulta, reduziria a busca por diagnósticos diferenciais à PTI, principalmente se o agente causal tivesse produzido manifestação purpúrica passageira. Diante disto, é cabível que casos com etiologias passíveis de determinação, porém, sem provas laboratoriais esclarecedoras tivessem sido definidos como idiopáticos, superestimando assim, os casos de PTI.

A segunda etiologia para as púrpuras trombocitopênicas também foi de caráter imune, incluindo doenças de ordem reumática, termo genérico para colagenoses, artrites reumatóides e outras, cuja determinação exata não foi possível por carecerem de marcadores específicos, mas que em comum apresentavam indícios clínicos e laboratoriais indicativos desta categoria, como artralguas, prova de atividade inflamatória aumentada, presença de anticorpos, níveis de complemento alterados e demais critérios sugestivos. Na impossibilidade de especificá-las,

foram abordadas em conjunto, ao que somaram 6,8% dos casos, o que não descarta a possibilidade de estarem sub-registradas, pelos pontos já referidos.

O LES foi, entre as doenças reumáticas, a que melhor pôde ter diagnóstico definido, diante dos critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia. Contudo, manteve-se um pouco abaixo do que refere a literatura pesquisada, a qual diz que de 3% a 16% dos pacientes lúpicos terão diagnóstico de púrpura trombocitopênica imunológica precedendo o quadro (BRAGA et al., 2003, p.393). No presente estudo, a prevalência foi de 2% dos casos. Essa pequena diferença, provavelmente, deve-se a casos de lúpus não definidos e, por isso, incluídos entre as doenças reumáticas inespecíficas, seja pela não realização de exames confirmatórios ou, na presença destes, por níveis ainda baixos do anticorpo específico, não permitindo naquela ocasião fechar os critérios mínimos de diagnóstico para LES.

Entre as queixas, de modo semelhante à literatura, predominaram os sangramentos de pele, sendo os mais freqüentes as equimoses. FARIA et al. (2002, p.30), entre 42 casos de púrpura idiopática que pesquisaram, encontraram equimoses em 46,5% dos pacientes, semelhante ao encontrado no estudo realizado nos prontuários do HEMOPA, onde 58 casos (45%) das púrpuras trombocitopênicas referiram as equimoses como queixa inicial, e, 45 casos (40,9%) de PTI, fizeram alusão a esta queixa.

No que tange aos seis níveis plaquetários, não houve grandes variações entre os níveis representados para os 110 casos de PTI. A maior diferença encontrada dentre eles diz respeito ao nível dois (50 a 99 mil), com 26 casos (23,63%), e ao nível seis (inferior a cinco mil), com 11 casos (10%). A literatura consultada apontou, para as PTI, a maior porcentagem dos casos apresentando plaquetometria abaixo de $10.000/\text{mm}^3$ (42% dos casos) (FARIA et al., 2002, p.30). Em termos absolutos, este trabalho também encontrou a maior parte dos casos com valores plaquetários abaixo de $10.000/\text{mm}^3$, representando os níveis cinco e seis, totalizando 33 casos (30%).

A ocorrência de sangramentos em sistemas nobres ressalta a importância da doença em sua forma mais severa, capaz de cursar com letalidade em casos extremos. Quatorze pacientes apresentaram sangramentos considerados de maior gravidade, sendo que, na maioria destes sangramentos (78,57%), os níveis plaquetários encontravam-se abaixo de $50.000/\text{mm}^3$, concordando com a literatura onde os sangramentos mais graves estão abaixo deste nível

(SHUMAN, 2001, p.1109). A literatura descreve como forma mais séria de hemorragias a intracraniana, afetando 1% ou menos dos pacientes e como as mais comuns os sangramentos de subaracnóide, variando de petéquias a grandes extravasamentos. Hemorragias também podem ser achadas na retina e abaixo da conjuntiva (BITHELL, 1998, p.1463-1464).

Entre as PTI, quando não se definiu faixas etárias e sexo, não foi observada diferença significativa quanto à forma de evolução, sendo que as agudas foram 48 casos (43,6%) e as crônicas, 47 casos (42,7%). Porcentagem significativa (13,6%) não pôde ser definida em agudas ou crônicas, porque alguns pacientes ficaram sem evolução (12,7%) ou receberam encaminhamento em função da doença de base (0,9%), não retornando para acompanhamento na instituição.

Quando se estratificou por sexo a PTI, foram encontrados resultados semelhantes à literatura, que aponta prevalência maior da doença no sexo feminino, denotando o caráter que lhe é atribuído, de serem as doenças imunes mais atuantes sobre as mulheres (CHAVES, 1991, p.16). DOMÍNGUEZ-GARCÍA e RODRÍGUEZ-MOYADO (2002, p.462) relataram prevalência de 72% para o sexo feminino, e SHUMAN (2001, p.1111) evidenciou proporção entre mulheres e homens de 3 a 4:1. No presente estudo, ocorreram 72 casos (65,5%) para o sexo feminino, contra 38 casos (34,5%) para o masculino.

Analisando os casos por faixas etárias, as de maior representatividade foram as de um a sete anos, com 43 casos (29,25%) e dos 22 aos 60 anos, com 33 casos (22,44%). Esta estratificação já aponta uma das características da doença, a predileção pela infância e idade adulta conforme é descrito na literatura (BITHELL, 1998; CHAVES, 1991).

Cruzando as variáveis, idade e evolução, o trabalho evidencia a predileção da forma aguda entre os menores de sete anos, representada por 28 casos (60,9%) contra 13 casos crônicos (28,3%). Estes dados espelham a literatura pesquisada, na qual a PTI aguda é mais comum em crianças de dois a seis anos de idade, raramente desenvolvendo-se durante o primeiro ano de vida, e menos comumente afetando adultos (FARIA et al., 2002, p.30). Foi encontrada, para maiores de sete anos, predominantemente, a forma crônica, com 33 casos (52,4%), restando à forma aguda, 20 casos (31,7%). Igualmente, na literatura revisada, SOTOMAYOR et al. (2006, p.27-33) atribuíram à maioria das PTI crônicas, idade acima de 10 anos, afetando, sobretudo, mulheres entre 20 e 45 anos, em proporção de três casos para cada homem afetado.

O pico de incidência da PTI aguda é no outono e no inverno, proporcionalmente à prevalência das infecções do trato respiratório superior, principalmente doenças virais e exantemas (CHAVES, 1993, p.16). Neste estudo, foi observado que entre os menores de sete anos com PTI aguda e indício de algum processo infeccioso, total de 16 casos, 10 deles (62,5%) ocorreram no primeiro semestre do ano, coincidente com o período de maiores índices pluviométricos em Belém (INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGIA, 2006). Podendo, conforme as descrições literárias, as chuvas precipitarem os quadros de infecções, principalmente, os quadros respiratórios de origem viral.

Quanto ao surgimento de púrpura trombocitopênica relacionada ao uso de drogas, devido à escassez de dados nos prontuários, não foi possível o uso dos critérios citados por LOURENÇO (2001, p.766) para a um diagnóstico mais preciso das drogas como causa da doença, podendo este apenas ser sugerido. Além disso, a literatura revisada não refere proporção de casos de púrpura trombocitopênica por cada droga. No entanto, há conformidade com a literatura quanto à presença da maioria das drogas encontradas no estudo, sendo o maior número de casos associados ao AAS, cujo mecanismo suposto envolve tanto auto-imunidade quanto inibição da agregação plaquetária (SHUMAN, 2001, p.1107). Outros fármacos encontrados e também corroborados pela literatura foram sulfa, ampicilina e paracetamol (NASCIMENTO, 2006; SHUMAN, 2001).

6. CONCLUSÃO

- A principal etiologia encontrada foi de caráter imune. A forma idiopática (PTI) aparece em 74,8%, seguida da púrpura secundária a doenças reumáticas, com 6,8%, dentre as quais o LES abrangeu 2% destes.
- Sangramentos cutâneos constituíram a queixa mais referida pelos pacientes na primeira consulta, principalmente equimoses, referidas em 39,45% dos casos e petéquias, em 21,08%. Menos freqüentes foram sangramentos de mucosas, com destaque para epistaxes, com 6,80%, e gengivorragias com 5,44%.
- Sangramentos mais severos, melena, hematúria, hemorragias oculares e intra-cerebrais, dentre outros, corresponderam a 9,52% dos casos do estudo, sendo que 78,57% destes tinham plaquetas abaixo de 50.000/mm³.
- Os sinais e sintomas mais encontrados não indicaram associação com doença secundária, sendo equimoses e petéquias os mais freqüentes, em 65,58% e 34,02%, respectivamente.
- Entre as PTI, o sexo feminino foi mais acometido, com 65,50%; não foi encontrada associação entre as formas evolutivas (aguda e crônica) e a faixa etária estudada; na forma aguda, foi observada relação com infecções, de modo que pacientes com idade igual ou inferior a sete anos apresentaram maior prevalência que o ocorrido nas outras faixas etárias. Da mesma forma, não houve correlação entre a faixa etária de sete anos ou menos e o período do ano.
- A correlação entre púrpura trombocitopênica e o uso de medicações foi observada em 14,28%, dos quais o AAS foi responsável pela maioria dos casos (23,80%), seguido de dipirona, com 14,28%, além de sulfa, albendazol e diclofenaco, responsável por 9,52% cada.

REFERÊNCIAS

AMARAL, M.M. et al. Von Willebrand factor cleaving protease activity in the physiopathology of microangiopathic disorders. **MEDICINA (Buenos Aires)**, v.63, n.2, p.130-136, 2003.

ANOLIK, J.H. et al. Posttransfusion purpura secondary to an alloantibody reactive with HPA-5a (Br^b). **Transfusion**, v.41, p.633-636, may.2001.

AVALOS, J.C.S. Microangiopatias tromboticas: SUH/PTT. Aspectos fisiopatológicos. **MEDICINA (Buenos Aires)**, v.60, n.1, p.46-58, 2000.

BAHNER, I. et al. Infection of human marrow stroma by human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) is both required and sufficient for HIV-1 induced hematopoietic suppression in vitro: demonstration by gene modification of primary human stroma. **Blood**, v.90, n.5, p.1787-1798, dez.1997.

BALLONA, R. Pápulas purpúricas en recién nacido. **Rev. dermatol. Peru**, v.12, n.3, p.231-233, 2002.

BAUDUER, F. et al. Immunologic thrombocytopenic purpura as presenting symptom of hepatitis C infection. **Am. j. hematol.**, v.57, n.4, p.338-340, apr.1998.

BERARD, P.E. Manifestações hematológicas. In: LIBMAN, H., WITZBURG, R.A. **Infecção pelo VIH: um manual clínico**. 2.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1995. p.159-168.

BETTAIEB, A. et al. **Cross-reactive antibodies between HIV-gp 120 and platelet GPIIIa (CD61) in HIV-related immune thrombocytopenic purpura**. Clin. Exp. Immunol., 1996 **apud** ZUNINO, J., TORALES, M. Trombocitopenia en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, 2002. Disponível em: < <http://www.clifec.org> >. Acesso em 2004: 12 setembro 2004.

BITHELL, T.C. Trombocitopenia causada por destruição plaquetária imunológica: púrpura trombocitopênica idiopática, trombocitopenia induzida por drogas e formas diversas. In: LEE, G. R. et al. **Hematologia clínica**. São Paulo: Manole, 1998. v.2, p.1458-1487.

_____. Outras formas de trombocitopenia. In: LEE, G. R. et al. **Hematologia clínica**. São Paulo: Manole, 1998. v.2, p.1496-1506.

BOWDITCH, R. D. et al. Characterization of autoantigenic epitopes on platelet glycoprotein IIb/IIIa using random peptide libraries. **Blood**, v.88, n.12, p.4579-4584, dez.1996.

BLACK, C., KAYE, J.A., JICK, H. MMR. Vaccine and idiopathic thrombocytopaenic purpura. **British journal of clinical pharmacology**, v.55, n.1, p.107, jan.2003.

BRAGA, J.A.P. et al. Púrpura trombocitopênica imunológica como manifestação inicial de lúpus eritematoso sistêmico juvenil. **Rev. bras. reumatol.**, v.43, n.6, p.392-396, nov.-dez.2003.

BUTELER, C. et al. Tratamiento de la púrpura trombocitopenica inmune en pediatria. Eficacia terapeutica de una inmunoglobulina G endovenosa regional. **Medicina (Buenos Aires)**, v.61, n.5/1, p.522-528, jul.2001.

CAMPOS, S. et al. Síndrome hemolítico-urêmica: relato de caso. **Rev. para. med.**, v.18, n.3, p.59-62, jul.-set.2004.

CECCON, M.E.J.R., IBIDI, S.M., VAZ, F.A.C. Púrpura trombocitopênica de outras causas. In: MARCONDES, E., et al. **Pediatria básica**. 9.ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p.512-513.

CENTRITTO, C. et al. ¿Qué es púrpura fulminante asociada a sepsis en niños? **Archivos venezolanos de puericultura y pediatria**, v.65, n.3, p.134-141, jul-sep.2002.

CHAVES, C. D. Púrpura Trombocitopênica Imunológica. **Boletim de Hematologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro**, v.2, n.1, p.16-20, jul./dez.1991.

CHELUCCI, C. et al. Productive human immunodeficiency virus-1 infection of purified megakaryocytic progenitors/precursors and maturing megakaryocytes. **Blood**, v.91, n.4, p.1225-1234, feb.1998.

CINES, D. B. et al. Congenital and acquired thrombocytopenia. **American society of hematology**, v. 1, p.390-406, jan.2004.

COLE, J. L. et al. **Ineffective platelet production in thrombocytopenic human immunodeficiency virus-infected patients**, 1998 **apud** ZUNINO, J., TORALES, M. Trombocitopenia en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, 2002. Disponível em: < <http://www.clifec.org> >. Acesso em: 12 setembro 2004.

COVAS, D.T., SANTIS, G.C. Púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica. In: LOPES, A.C. **Tratado de clínica médica**. São Paulo: Roca, 2006. p.2006-2010.

CURIEL, M. et al. Fasceitis necrotizante y púrpura fulminante por estreptococo del grupo a secundario a varicela en un caso pediátrico. **Arch. venezolanos de puericultura y pediatría**, v.66, n.4, p.27-32, oct-dic.2003.

DIAZ-QUIJANO, F. A., VILLAR-CENTENO, L. A., MARTINEZ-VEGA, R. A. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con dengue. **Rev. méd. Chile**, v.134, n.2, p.167-173, feb. 2006.

DOMINGUES, R.B. et al. Disseminated cerebral thrombotic microangiopathy in a patient with adult's still disease. **Arq. neuropsiquiatr.**, v.61, n.2-A, p.259-261, 2003.

DOMÍNGUEZ-GARCÍA, M.V., RODRÍGUEZ-MOYADO, H. Mecanismos celulares y bioquímicos involucrados en la fisiopatogenia de la púrpura trombocitopénica autoinmune. **Gac. méd. Méx.** v.138, n.5, p.461-472, abr.2002.

DONATO, H. et al. Púrpura trombocitopénica idiopática. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento. **Arch. argent. pediatría**, v.101, n.3, p.225-228, 2003.

ENBERG, M.G. et al. Anemia hemolítica autoinmune en paciente infectado por virus de inmunodeficiencia humana y enfermedad de Castleman. **Rev. chil. infect.**, v.19, n.4, p.231-236, 2002.

ESCOTTO-SÁNCHEZ, I., GUTIÉRREZ-VEGA, R. Esplenectomía. Experiencia en el hospital general de México. **Rev. med. hosp. gen. mex.**, v.64, n.1, p.17-20, ene.-mar.2001.

FAITLOWITZ, A. R. Trombocitopenia associada a HCV. In: FOCACCIA, R. **Tratado de hepatitis virais**. São Paulo: Atheneu, 2003. p.269-272.

FARIA, R.M.D. et al. Púrpura trombocitopênica idiopática – estudo clínico: análise de 43 casos. **Jornal brasileiro de medicina**, v.83, n.4, p.30-32, out.2002.

FERRO, H. Púrpura trombocitopênica trombótica y lupus eritematoso sistémico: tres casos con presentación simultánea. **Medicina (Buenos Aires)**, v.59, n.6, p.739-742, dic.1999.

FOCACCIA, R. **Tratado de hepatitis virais**. São Paulo: Atheneu, 2003. p.269-272.

FONTES, E.M.A., MARRA, V.N. Púrpuras: aspectos clínicos e fisiopatológicos. **Boletim de hematologia da santa casa da misericórdia/ RJ**, v.4, n.1, p.8-13, jan/mai.1993.

FREIRE, M. et al. Lúpus neonatal e lúpus eritematoso cutâneo subagudo na infância. **Rev. bras. Reumatol.**, v.44, n.3, p.242-247, mai.-jun.2004.

GARCIA-PORRÚA, C. et al. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v.32, n.3, p.149-156, dec.2002.

GASSER, C. et al. **Hamolytisch uramisch syndrome: bilaterale nierindennekrosen bei akten erwor-benen hamolytische anemien**. Schweiz Med Wochenschr, 1955 **apud** AVALOS, J.C.S. Microangiopatias tromboticas: SUH/PTT. Aspectos fisiopatológicos. **MEDICINA (Buenos Aires)**, v.60, n.1, p.46-58, oct.2000.

GIACOMONE, D. A., SPIZZIRRI, F. D. Púrpura de Schönlein Henoch. **Arch. Argent. Pediatr**, v.99, n.2, p.168-170, 2001.

GONZALEZ-CONEJERO, R. et al. **Association of autoantibodies against platelet glycoproteins Ib/IX and IIb/ IIIa, and platelet-reactive anti-HIV antibodies in thrombocytopenic narcotic addicts**. Br. J. Haematol, 1996 **apud** ZUNINO, J., TORALES, M., Trombocitopenia en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, 2002. Disponível em: < <http://www.clifec.org> >. Acesso em: 12 setembro 2004.

GRINBERG, A., CARRO, G. Púrpura trombocitopênica, ictericia y necrosis de medula osea. **Medicina (Buenos Aires)**, v.61, n.2, 2001.

GRINBERG, A.R. et al. Síndrome antifosfolípídico catastrófico. Comunicación de dos formas de presentación. **Medicina (Buenos Aires)**, v.59, n.6, p.743-746, dec.2001.

GUERRA, J.C.C. et al. Experiência do centro de hematologia de São Paulo no diagnóstico laboratorial das plaquetopenias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.25, supl. 1, p.39, p.2004. **Temas livres** do XVIII Congresso Internacional de Hemostasia y Trombosis.

GUZMAN, L.T.R. et al. Detection of platelet-associated immunoglobulins by flow cytometry for the diagnosis of immune thrombocytopenia: a prospective study and critical review. **Haematologica**, v.85, n.6, p.627-631, jun.2000.

HALA, S. et al. Differentiation of autoimmune thrombocytopenia from thrombocytopenia associated with immune complex disease: systemic lupus erythematosus, hepatitis-cirrhosis, and HIV-1 infection by platelet and serum immunological measurements. **British journal of haematology**, v.105, n.4, p.1086-1091, jun.1999.

HERNÁNDEZ, A.M.G. et al. Determinación de anticuerpos antinucleares en la anemia hemolítica autoinmune y la púrpura trombocitopénica autoinmune. **Rev. cubana hematol. inmunol. hemoterapia**, v.18, n.1, p.67-69, nov.2002.

INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGIA (INMET). Gráfico das normais climatológicas. Disponível em: < <http://www.inmet.gov.br> >. Acesso em: 15 agosto 2006.

JUNCÁ, J. et al. The relationship between idiopathic thrombocytopenic purpura and pernicious anaemia. **British journal of haematology**, v.111, p.513-116, jul.2000.

JUNQUEIRA, L. C., CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. p.174-199.

KAPPERS-KLUNNE, M.C. et al. Serum thrombopoietin levels in relation to disease status in patients with immune thrombocytopenic purpura. **British journal of haematology**, v.115, p.1004-1006, jul.2001.

KARPATKIN, S. **Autoimmune thrombocytopenic purpura**. Sem Hemt, 1980 **apud** SANTA'ANNA, M.L.O., MADEIRA, T.S. Púrpura trombocitopênica auto-imune e infecção pelo HIV-1. **Hematol. bol**, v.7, n.2, p.11-20, jul./dez.1996.

KARPATKIN, S., NARDI, M. **On the mechanism of thrombocytopenia in hemophiliacs multiply transfused with AHF concentrates**. J. Lab Clin Med, 1998 **apud** ZUNINO, J.,

TORALES, M. Trombocitopenia en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, 2002. Disponível em: <<http://www.clifec.org>>. Acesso em 2004: 12 setembro 2004.

KOWALSKA, M.A. et al. **Megakaryocytes precursors, megakaryocytes and platelets express the HIV co-receptor CXCR4 on their surface: determination of response to stromal derived factor I by megakaryocytes and platelets.** Br. J. Haematol., 1999 **apud** ZUNINO, J., TORALES, M. Trombocitopenia en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, 2002. Disponível em: < <http://www.clifec.org> >. Acesso em 2004: 12 setembro 2004.

KULKOSKY, J., et al. Pathogenesis of HIV-1 infection within bone marrow cells. Leuk. lymphoma, v.37, n.5-6, p.497-515, may.2000.

La PURPURA Trombocitopenica Idiopatica. Disponível em: < <http://www.driscollchildrens.org> > Acesso em: 20 julho 2004.

LACAZ, C. S., MARTINS, J.E.C., MARTINS, E. L. **AIDS/SIDA.** 2.ed. São Paulo: Sarvier, 1990. p.122-140.

LAGO, H., GRINBERG, A. Púrpura, enfermedad pulmonar y glomerulonefritis necrotizante. **Medicina (Buenos Aires)**, v.59, n.6, p.769-775, 1999.

LEE, G.R. et al. **Hematologia clínica.** São Paulo: Manole Ltda, 1998. v.2, p.1496-1506.

LOUACHE, F., BETTAIEB, A., HENRI, A. et al. **Infection of megakaryocytes by human immunodeficiency virus in seropositive patients with immune thrombocytopenia.** 1991 **apud** ZUNINO, J., TORALES, M. Trombocitopenia en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, 2002. Disponível em: < <http://www.clifec.org> >. Acesso em 2004: 12 setembro 2004.

LOURENÇO, D.M. Trombocitopenias. In: ZAGO, M.A., FALCÃO, R.P., PAQUINI, P. **Hematologia: fundamentos e prática.** 9.ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p.763-770.

_____. Púrpura trombocitopênica idiopática. In: ZAGO, M.A., FALCÃO, R.P., PAQUINI, P. **Hematologia: fundamentos e prática.** 9.ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p.771-778.

_____. Púrpura trombocitopênica trombótica. In: ZAGO, M.A., FALCÃO, R.P., PAQUINI, P. **Hematologia: fundamentos e prática**. 9.ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p.779-787.

MAEZONO, R., ESCOBAR, A.M.U. Púrpura trombocitopênica após vacina de hepatite B. **J. pediatr. (Rio J.)**, v.76, n.5, p.395-398, 2000.

MALUENDA, F. et al. Esplenectomía laparoscópica en enfermedades hematológicas. **Rev. méd. Chile**, v.132, p.189-194, oct.2004.

MARQUES, H.O. et al. Trombocitopenia em pacientes com malária (dados preliminares). **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v.25, supl. 1, p.38, 2004. **Temas livres** do XVIII Congresso Internacional de Hemostasia y Trombosis.

McCRAE, K.R. et al. Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. **Hematology**, v.1, p.282-305, jun.2001.

McMILLAN, R.B. Adult chronic immune thrombocytopenic purpura. In: CINES, D. B. et al. Congenital and acquired thrombocytopenia. **American society of hematology**, v.1, p.390-406, jan.2004.

MICHEL, M. et al. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? **Blood**, v.103, n.3, p.890-896, feb.2004.

MOAKE, J.L. et al. **Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura**. N. Engl. J. Med., 1982 **apud** LOURENÇO, D.M. Púrpura trombocitopênica trombótica. In: ZAGO, M.A., FALCÃO, R.P., PAQUINI, P. **Hematologia: fundamentos e prática**. 9.ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p.779-787.

MOLLER, T., HASSELBALCH, H.C. Hematological changes associated with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection. **Ugeskr laeger**, v.155, n.19, p.1442-1446, may.1993.

MURPHY, H.F. et al. **Antenatal screening for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: should we be doing it?** Vox sanguinis, 2002 **apud** OHTO, H. et al. The

natural history of maternal immunization against foetal platelet alloantigens. **Transfus. med**, v.14, n.6, p.399-408, dez.2004.

NASCIMENTO, A.C.K.V. Distúrbios de vasos e plaquetas. In: LOPES, A.C. **Tratado de clínica médica**. São Paulo: Roca, 2006. p.1990-1997.

OHTO, H. et al. The natural history of maternal immunization against foetal platelet alloantigens. **Transfusion medicine**, v.14, n.6, p.399, dic.2004.

OLIVEIRA, H. P. **Hematologia clínica**. 3.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1990. p.467-489.

PASSONI, L.F.C. et al. Papular-purpuric “gloves and socks” syndrome due to parvovirus b19: report of a case with unusual features. **Rev. inst. med. trop. S. Paulo**, v.43, n.3, p.167-170, may.-jun.2001.

PAWLOTSKY, J-M. et al. Hepatitis C virus infection and autoimmune thrombocytopenic purpura. **Journal of hepatology**, v.23, n.6, p.635-639, dec.1995.

PEREIRA, A.C.M. et al. Two family members with a syndrome of headache and rash caused by human parvovirus b19. **The brazilian journal of infectious diseases**, v.5, n.1, p.37-39, nov.2001.

PÉREZ, V.U., GIL, W.R., VARGAS, E.C. Trombocitopenia sintomática en gestantes. **Boletín de la sociedad peruana de medicina interna**, v.10, n.3, p.94-99, 1997.

PERUCCA, E. et al. Experiencia y manejo del purpura trombocitopenico idiopatico durante el embarazo. **Rev. chil. obstet. ginecol.**, v.68, n.4, p.293-299, sep.2003.

PETRE, E.E., LAPACO, M. Fiebre y petéquias. **Arch. arg. de pediatr.**, v.98, n.6, p.363-367, 2000.

POCKROS, P.J. et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. **The american journal of gastroenterology**, v.97, n.8, p.2040-2045, aug.2002.

PORTIELJE, J.E.A. et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. **Blood**, v.97, n.9, p.2549-2554, may.2001.

PUIG, L. **Púrpuras. Protocolos diagnósticos y terapêuticos em dermatologia pediátrica.** Disponível em: < <http://aeped.es> > Acesso em: 17 abril 2004.

RAMOS, J.G.L. et al. Síndrome hemolítico-urêmica pós-parto: relato de caso. **RBGO.** v.24, n.8, p.555-559, sep.2002.

RAND, M.L., WRIGHT, J.F. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. **Transfus. sci.**, v.19, n.3, p.253-259, 1998.

RANZINI, A.C. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and human immunodeficiency virus complicating pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v.100, n.5-2, p.1133-1136, nov.2002.

RAPAPORT, S. I. **Introdução à hematologia.** 2.ed. São Paulo: Roca, 1990. p.142-147.

RIBEIRO, L.C. et al. Púrpura em paciente com estrogiloidíase disseminada. **Revista da sociedade brasileira de medicina tropical**, v.38, n.2, p.255-257, mai.-jun.2005.

ROCK, G. et al. Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic púrpura. **British journal of haematology**, v.103, p.1031-1036, sep.1998.

SANT'ANNA, M.L.O., MADEIRA, T.S. Púrpura trombocitopênica auto-imune e infecção pelo HIV-1. **Hematol. bol**, v.7, n.2, p.11-20, jul.-dez.1996.

SAPUCAHY, M.V. et al. Esplenectomia laparoscópica versus aberta no tratamento de doenças hematológicas. **Rev. Hosp. Clin.**, v.58, n.5, dez.2003.

SCOTT, J.X. et al. Thrombocytopenic púrpura as initial presentation of acute hepatitis A. **Indian J. Gastroenterol.**, v.22, n.5, p.192-193, set/out.2003.

SHUMAN, M. Distúrbios hemorrágicos: anormalidades da função plaquetária e vascular. In: GOLDMAN, L., BENNETT, J.C. **Cecil: Tratado de medicina interna.** 21.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001. p.1107-1116.

SOTOMAYOR, F.C. et al. Características clínicas del púrpura trombocitopênico inmune: revisión de 52 casos. **Rev. chil. pediatr.**, v.77, n.1, p.27-33, fev.2006.

STRICKER, R. et al. **Target platelet antigen in homosexual men with immune thrombocytopenia**. N. Eng. J. Med, 1985 **apud** SANT'ANNA, M.L.O., MADEIRA, T.S. Púrpura trombocitopênica auto-imune e infecção pelo HIV-1. **Hematolol. bol.**, v.7, n.2, p.11-20, jul.-dez.1996.

SULTAN, S.M., BEGUM, S., ISENBERG, D.A. Prevalence patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. **Rheumatology**, v.42, p.230-234, 2003.

TANAKA, M. et al. Specific autoantibodies to platelet glycoproteins in Epstein-Barr virus-associated immune thrombocytopenia. **Int. j. hematol**, v.78, n.2, p.168-170, ago.2003.

UTIYAMA, S.R.R., REASON, I.T.M., KOTZE, L.M.S. O sistema complemento nas doenças: genética e patogenia. **Rev. bras. reumatol.**, v.44, n.4, p.277-286, jul.-ago.2004.

VAZ, F.A.C., IBIDI, S.M., FALCÃO, M.C. Púrpura trombocitopênica isoimune neonatal. In: MARCONDES, E., et al. **Pediatria básica**. 9.ed. São Paulo: Sarvier, 2003. p.509-511.

VEGA, I. et al. Virus de la hepatitis C en un grupo de pacientes hematológicos y oncohematológicos. **Rev. med. Chile**. v.129, n.1, ene.2001.

VERRASTRO, T., LORENZI, T.F., WENDEL NETO, S. **Hematologia e Hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica**. São Paulo: Atheneu, 1996.

WOLFF, E., CÁRDENAS, L., LEDERMANN, W. Primoinfección por virus de epstein-barr complicada por un púrpura trombocitopénico. **Rev. chil. pediatr.**, v.73, n.3, p. 311-313, may.2002.

WALSH, C., KARPATKIN, S. **Thrombocytopenia and HIV-1 infection. Seminars in Oncology**, 1990 **apud** ZUNINO, J., TORALES, M. Trombocitopenia en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, 2002. Disponível em: < <http://www.clifec.org> >. Acesso em: 12 setembro 2004.

ZUCKER-FRANKLIN, D., CAO, Y. **Megakaryocytes of human immunodeficiency virus-infected individuals. Express viral RNA**. Proc Natl Acad Sci USA, 1989 **apud** ZUNINO, J.,

TORALES, M. Trombocitopenia en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, 2002. Disponível em: < <http://www.clifec.org> >. Acesso em: 12 setembro 2004.

ZUNINO, J., TORALES, M. Trombocitopenia en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, 2002. Disponível em: < <http://www.clifec.org> >. Acesso em: 12 setembro 2004.

APÊNDICE

IDENTIFICAÇÃO E INDICADORES SÓCIO-DEMOGRÁFICOS		
Nº do prontuário		
Idade	Sexo	Cor
Lugar de origem	Estado Civil	Escolaridade
Ocupação		
QUEIXA E MANIFESTAÇÃO PURPÚRICA		
1ª Consulta ___/___/___	Queixa principal	
Tempo de Doença	Uso de medicação prévia ao quadro:	
Sinais e Sintomas		
Antecedente prévio de infecção respiratória. Tempo?		
Conduta:		
MIELOGRAMA		
Setor Eritrocítico		
Setor Granulocítico		
Setor Linfoplasmocitário		
Setor Megacariocítico		
VALORES DE HEMOGRAMA		
	1ª consulta	Após conduta
Hb		
Ht		
VCM		
HCM		
CHCM		
RDW		
ERITRÓCITOS		

