



Púrpura trombocitopênica grave em pré-escolar da amazônia ocidental

Severe thrombocytopenic purpura in a preschooler in the western amazon

Púrpura trombocitopênica grave en un niño preescolar de la amazonía occidental

Riad Joekel Kassem¹, Leuda Leal de Medeiros Neta¹, Ricardo Torres Negraes^{1,2}, Filipe Souza de Azevedo¹⁻³.

RESUMO

Objetivo: Descrever a evolução clínica, tratamento proposto e resolução do caso de um paciente com púrpura trombocitopênica idiopática. **Detalhamento do caso:** Paciente masculino 3 anos de idade apresentou após uma infecção viral quadro de petéquias e hematomas em membros inferiores. Ao exame físico apresentava-se hipocorado e em regular estado geral. Aos exames laboratoriais havia plaquetopenia grave, sendo diagnosticado com púrpura trombocitopênica grave e instituído tratamento com metilprednisolona mais imunoglobulina. Após alguns dias de internação e tratamento, apresentou melhora do quadro e recebeu alta médica. As descrições do caso são consoantes aos achados na literatura, discordando apenas da idade média de apresentação do caso, uma vez que, o paciente em questão é alguns anos mais jovem que a média. **Considerações finais:** Observa-se que o rápido diagnóstico e intervenções propostas foram conformes as indicações encontradas na literatura, mostrando que a equipe possui preparo e se mantém atualizada, fato que é fundamental para o bom manejo clínico e resolutividade do caso.

Palavras-chave: Púrpura trombocitopênica idiopática grave, Metilprednisolona, Imunoglobulina.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical evolution, proposed treatment and case resolution of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. **Case details:** A 3-year-old male patient presented with petechiae and bruises on the lower limbs after a viral infection. On physical examination, he was pale and in good general condition. Laboratory tests revealed severe thrombocytopenia, and he was diagnosed with severe thrombocytopenic purpura and treated with methylprednisolone plus immunoglobulin. After a few days of hospitalization and treatment, his condition improved and was discharged. The case descriptions are in line with findings in the literature, disagreeing only with the average age at which the case was presented, since the patient in question is a few years younger than the average. **Final considerations:** it is observed that the rapid diagnosis and interventions proposed were in accordance with the indications found in the literature, showing that the team is prepared and remains up to date, a fact that is fundamental for good clinical management and case resolution.

Keywords: Severe idiopathic thrombocytopenic purpura, Methylprednisolone, Immunoglobulin.

¹ Hospital Infantil Cosme e Damião. Porto Velho – RO.

² Centro Universitário São Lucas (UNISL). Porto Velho - RO.

³ Universidade Federal de Rondônia (UNIR). Porto Velho - RO.

RESUMEN

Objetivo: Describir la evolución clínica, tratamiento propuesto y resolución del caso de un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática. **Detalles del caso:** Paciente masculino de 3 años que presentó petequias y hematomas en miembros inferiores luego de una infección viral. Al examen físico se encontraba pálido y en buen estado general. Las pruebas de laboratorio revelaron trombocitopenia grave, se le diagnosticó púrpura trombocitopénica grave y se le trató con metilprednisolona más inmunoglobulina. Luego de unos días de hospitalización y tratamiento, su estado mejoró y fue dado de alta. Las descripciones de los casos están en línea con los hallazgos de la literatura, discrepando sólo con la edad promedio en la que se presentó el caso, ya que el paciente en cuestión es algunos años más joven que el promedio. **Consideraciones finales:** Se observa que el diagnóstico rápido y las intervenciones propuestas estuvieron de acuerdo con las indicaciones encontradas en la literatura, demostrando que el equipo está preparado y se mantiene actualizado, hecho que es fundamental para el buen manejo clínico y resolución de casos.

Palabras clave: Púrpura trombocitopénica idiopática grave, Metilprednisolona, Inmunoglobulina.

INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitopênica idiopática conhecida como PTI é uma doença autoimune que se caracteriza pela destruição plaquetária causada por um estímulo desconhecido, afetando crianças e adultos. Em crianças, a doença geralmente tem início agudo e curso autolimitado (AGUIAR JB, et al., 2021). A patologia recebe esse nome pelo aparecimento de manchas roxas ou vermelhas na pele, também devido ao processo hemorrágico causado pela diminuição do número de plaquetas (AUGUSTO KMM, et al., 2016).

No entanto, a patogênese da PTI tem se mostrado complexa e há potenciais relações entre PTI, predisposição genética, imunidade precária e quadros infecciosos tais como, *H. pylori* (TEJO AM, et al., 2021) e vírus da dengue (PIMENTEL MIF, et al., 2011). Granados MDRI, et al. (2018) identificaram um caso de púrpura trombocitopênica trombótica após a vacinação contra H1N1. Também já foi associada com o lúpus eritematoso sistêmico (PAIVA AIR, 2019), HIV e HCV (VIOLI F, et al., 2020).

Há relatos de pacientes que desenvolveram PTI após infecção pelo vírus Sars-CoV-2, mas a sua patogênese durante a COVID-19 parece ser complexa e multifactorial (PAVORD S, et al., 2020). A epidemiologia da PTI é escassa, mas pode ser considerada uma doença rara. Antes de 1995, não havia estimativas populacionais de sua incidência disponíveis. Os dados atuais são baseados em estudos epidemiológicos internacionais, pois até o momento não há publicações de estudos populacionais brasileiros (BERTAIA PBB, et al., 2023).

Na PTI, o corpo de um indivíduo produz anticorpos antiplaquetários da classe IgG que se ligam às glicoproteínas (GP IIb/IIIa e Ib/IX) na membrana plaquetária. As plaquetas sensibilizadas por esses anticorpos são eliminadas por fagocitose pelos macrófagos à medida que passam pelo baço. Os macrófagos reconhecem a ligação anticorpo-plaqueta e fagocitam a célula trombocítica. Sendo assim, a medida que a plaqueta apresenta um anticorpo aderido à sua membrana, é reconhecida por macrófagos localizados no baço e em outras áreas de tecido reticuloendotelial, onde são destruídas, levando a um menor tempo de vida médio plaquetário e, conseqüentemente, a menores contagens de plaquetas circulantes (FAILACE RR, 2015).

O papel das células B e T no desenvolvimento e/ou persistência da PTI é melhor compreendido, mas ainda não está claro se as anormalidades imunológicas associadas a esta patologia desempenham um papel causal na doença ou são fenômenos secundários. Uma série de características sugerem que esta destruição é imunomediada e pode envolver não apenas a destruição de plaquetas, mas também a inibição da libertação de plaquetas pelos megacariócitos. No entanto, o mecanismo exacto da disfunção imunitária não é claro, e não está claro se a PTI é inicialmente causada por anomalias das células B, distúrbios das células T, produção anormal de plaquetas ou mesmo aumento da activação de fagócitos mononucleares (COOPER N e BUSSEL J, 2006).

A contagem normal de plaquetas em adultos varia de 100.000 a 400.000/mm³. Em pacientes com púrpura trombocitopênica, os exames laboratoriais geralmente mostram contagens de plaquetas circulantes abaixo de 50.000/mm³ de sangue. Quando nenhuma causa é identificada, a púrpura trombocitopênica é classificada como púrpura trombocitopênica primária ou idiopática (PTI). Considera-se púrpura trombocitopênica secundária quando há presença de fatores etiológicos ou outras doenças associadas (PADOVANI TR, et al., 2012).

A PTI pode ser dividida em dois tipos com base na duração dos sintomas e na trombocitopenia. É definida como aguda se remite dentro de seis meses sem tratamento e como crônica se persistir indefinidamente. A forma aguda é mais comum em crianças, sem diferenças entre os sexos. Geralmente, as doenças virais aparecem várias semanas antes do aparecimento dos sintomas. O curso crônico é caracterizado por sua natureza insidiosa, muitas vezes durando até por anos, e a remissão espontânea é incomum. Geralmente não há história de infecção viral antes do início dos sintomas, como na forma aguda, e a prevalência é maior em mulheres adultas, com proporção de 3:11 (ONISAI M, 2019).

A PTI também pode ser classificada em quatro tipos, sendo aguda, quando é realizado o diagnóstico em até 3 meses após alteração nos exames e aparecimento de sintomas; persistente quando não ocorre remissão espontânea ou quando o paciente não apresenta resposta completa à terapia e quando o diagnóstico e duração está entre 3 e 12 meses. A PTI é denominada como crônica quando persiste por mais de 12 meses e como grave quando ocorre sangramento suficiente para que seja iniciado tratamento imediatamente ou ainda, na ocorrência de novo quadro hemorrágico que acarrete na inclusão de terapia adicional com medicamento que aumente as plaquetas (BRASIL, 2013). Segundo a literatura, a presença de PTI é um fator de risco para o desenvolvimento do lúpus eritematoso sistêmico (LES), principalmente na doença crônica. O LES é uma causa comum de PTI secundária, pois os pacientes podem desenvolver anticorpos antiplaquetários. Os anticorpos anticardiolipina são parcialmente responsáveis pela trombocitopenia relacionada ao lúpus, resultado de anticorpos direcionados contra fosfolípidios nas membranas plaquetárias (MUSHTAQ ALAM, et al., 2014).

O diagnóstico de PTI foi realizado conforme protocolo clínico da Portaria nº 1.316 de 2013 do Ministério da Saúde, que propõe critérios de diagnóstico, inclusão e exclusão. Primeiro, é feito um histórico médico, seguido de exames como hemograma completo para avaliar a presença de trombocitopenia, condição clínica caracterizada por contagens de plaquetas abaixo de 100.000/mm³. Além disso, são realizados esfregaços de sangue periférico para confirmar a baixa contagem de plaquetas e são feitos exames para descartar outras doenças (BRASIL, 2013).

George J, et al. (2016) também recomendam a realização de ultrassonografia abdominal ou tomografia computadorizada no momento do diagnóstico para avaliar a presença de esplenomegalia, o aumento anormal do volume do baço, para que assim, ainda no exame clínico inicial seja descartada a hipótese de PTI. Também é necessária aspiração de medula óssea e solicitação de esfregaço de sangue periférico, com resultado negativo confirmando o diagnóstico de PTI (AUGUSTO KMM, et al., 2016). Embora não existam testes específicos e sensíveis o suficiente para confirmar a PTI, Araki R, et al. (2018) demonstraram que a avaliação do tamanho das plaquetas por citometria de fluxo é útil no diagnóstico de mucosas ou órgãos e no avanço da compreensão da etiologia imunológica da doença pode ajudar a identificar marcadores prognósticos.

Além disso, o tratamento é realizado de acordo com a situação clínica, e se a quantidade de sangramento na pele e nas mucosas for pequena, o tratamento pode ser esperado, pois se resolverá naturalmente em 6 meses. Corticosteróides sistêmicos e imunoglobulinas são necessários se ocorrer sangramento grave repetidamente ou se o sistema nervoso central estiver envolvido. Os casos crônicos são tratados com imunossupressores e só podem ser resolvidos com esplenectomia (SANTOS PS, 2013). A esplenectomia é a única cura para a PTI em adultos, no entanto, aproximadamente 15% a 20% dos pacientes não respondem a este tratamento, e outros 15% a 20% recaem semanas, meses ou anos depois. Na ausência de fatores preditivos estabelecidos, esta abordagem cirúrgica é recomendada como segunda opção em distúrbios hematológicos, geralmente após tratamento com corticosteróides e uso de imunossupressores ou imunoglobulinas (AGGARWAL P, et al., 2014).

A Sociedade Americana de Hematologia (ASH) e a Sociedade Britânica de Hematologia (BSH) recomendam imunoglobulina intravenosa (IVIG) como parte de uma abordagem multimodal que complementa transfusões de plaquetas e corticosteróides. A imunoglobulina intravenosa é eficaz no aumento da contagem de plaquetas e os efeitos são geralmente de curta duração; é recomendada como tratamento de primeira linha, especialmente em situações de emergência (SRUAMSIRI R, et al., 2014).

De acordo com Sruamsiri R, et al. (2014) que conduziu uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados e avaliou a eficácia da IVIG em comparação com os corticosteróides, eles determinaram que a taxa de risco de resposta global para IVIG foi de 1,37%. Esse relato de caso possui o objetivo de discriminar o processo de manifestação clínica, tratamento proposto e resolução do caso de um paciente com púrpura trombocitopênica idiopática, evolução do quadro, manejo proposto e resolução. Este estudo de caso apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (Parecer 5.763.575 e CAAE 63262922.2.0000.5297), tendo a concordância do paciente e seu responsável através da assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente masculino, 3 anos, natural e residente no interior do estado de Rondônia. Genitora informa que há duas semanas do início da internação, pré-escolar iniciou quadro suspeito de gastroenterite viral e cursou com o aparecimento de manchas avermelhadas e um episódio de epistaxe autolimitada.

Durante o exame físico admissional, paciente se apresentava hipocorado com presença de petéquias e hematomas em membros inferiores e superiores, bem como petéquias em mucosa jugal. Diante do quadro clínico e suspeita de púrpura trombocitopênica foi solicitado a internação hospitalar iniciando o uso de prednisolona 2 mg/kg/dia e solicitado parecer da hematologia.

Após internação, no 3º dia o paciente evoluiu com hematúria macroscópica importante e com orientação da hematologia foi substituída a prednisolona para o uso da metilprednisolona intravenosa. Após 1 dia da troca de medicação apresentou nos exames laboratoriais hemoglobina de 6,7 g/dL e ao exame físico se encontrava pálido, hipocorado, sonolento com hematúria maciça e oligúria, além disso, apresentou abdome distendido epistaxe e sangramento gengival e hepatomegalia.

Conforme a piora do quadro foi transferido para os cuidados semi-intensivos em uso de imunoglobulina humana intravenosa, pulsoterapia de metilprednisolona e transfusão de 331 ml de hemácias e 240 ml de plaquetas.

Entre o quinto e sexto dia de internação apresentou crepitos bilaterais na ausculta pulmonar e frequência respiratória de 43 incursões por minuto. Diante disso, levantou-se a suspeita de pneumonia e administrado ceftriaxona, sendo indicado por 10 dias de terapia. Ainda apresentava hepatomegalia, petéquias disseminadas em todo o corpo, no entanto, apresentava melhora do estado geral.

Conforme os exames laboratoriais apresentavam hemoglobina de 10,9 g/dL, leucócitos de 10.930/mm³, plaquetas de 1.000 mil/mm³, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) de 25,3 segundos e Tempo de Atividade da Protombina (TAP) de 14,1 segundos, relação normatizada internacional (RNI) de 1,07 e mielograma que excluiu anemia aplásica. Devido a refratariedade do quadro clínico à terapia, foi aventada a hipótese diagnóstica de púrpura trombocitopênica idiopática refratária e paciente respondedor lento a imunoglobulina.

A partir do nono dia de internação o paciente apresentou melhora do quadro com resolução gradual das petéquias e normalização do valor das plaquetas, após correção do quadro foi visualizado anemia normocítica e normocrômica sugestivo de anemia ferropriva que foi acentuada devido ao quadro de hemorragias.

A alta médica ocorreu no décimo quarto dia de internação e sendo prescrito para continuação do tratamento sulfato ferroso, além de prednisolona, sintomáticos e acompanhamento no ambulatório de hematologia.

DISCUSSÃO

A púrpura trombocitopênica idiopática é caracterizada por trombocitopenia isolada. Ocorre através da produção de anticorpos antiplaquetários, que promovem a destruição das plaquetas periféricas, promovem danos aos megacariócitos ou inibem a produção de plaquetas na medula óssea (FLORES-CHANG BS, et al., 2020).

A trombocitopenia é um dos achados laboratoriais. A idade apresentada pelo paciente é de 3 anos, consistente com os achados da literatura, pois a faixa etária mais comum é de 5 a 6 anos e a apresentação clínica difere dos achados em adultos (BARROS EGD, et al., 2018). Porém, outros autores observaram que a idade mais comum é entre 2 e 6 anos, o que é consistente com a faixa etária relatada (AUGUSTO KMM, et al., 2015).

Qu M, et al (2018) apontou que a PTI não tem causa clara e pode surgir após infecção viral, na qual os anticorpos antivirais promovem reação cruzada com glicoproteínas plaquetárias, ou também promovem reações a medicamentos ou vacinas, o que está associado ao histórico médico que apresentou suspeita de gastroenterite viral quinze dias antes da internação. Krettli WSC, et al. (2011) relatou o fato de que alterações e anormalidades na resposta imune podem levar à produção de autoanticorpos e outras síndromes autoimunes levando à trombocitopenia.

As principais manifestações clínicas dos pacientes são petéquias e hematoma. Isso é demonstrado por Queiroz MD, et al. (2022) que afirmou que sangramentos, hematomas e petéquias são os principais sintomas da púrpura trombocitopênica. Pode-se verificar que os exames solicitados para a realização do diagnóstico também foram consoantes ao proposto na literatura (SANTANA LM, et al., 2013), sendo levantado a história clínica do paciente, requisitados o hemograma com contagem de plaquetas, o aspirado de medula óssea e a biópsia para excluir outras doenças hematológicas. Vale ressaltar que o conhecimento da história clínica e o exame físico são um pilar do raciocínio para alcançar o diagnóstico, além dos exames laboratoriais (QUEIROZ MD, et al., 2022).

O tratamento é dividido em tratamento inicial, tratamento de doenças refratárias e tratamento de emergências. O tratamento inicial é direcionado a pacientes com trombocitopenia leve a moderada e sem sintomas clínicos, sendo necessárias medidas farmacológicas quando a trombocitopenia se torna grave (ALVES AKR, et al., 2021). No início da internação foi iniciada prednisolone, conforme preconizado. A corticoterapia é o tratamento mais utilizado, com aproximadamente 80% dos pacientes respondendo, porém, uma proporção significativa de pacientes apresenta recorrência da trombocitopenia após a descontinuação do tratamento (ONISÂI M, et al., 2019).

Os corticosteróides são amplamente utilizados para tratar uma variedade de condições, incluindo doenças autoimunes. O tratamento com corticosteróides é muito seguro e eficaz quando usado por curtos períodos de tempo. O intuito das medicações é estimular o aumento da contagem de plaquetas e reduzir os riscos de sangramento, para esse fim, é administrado corticoides e imunoglobulina intravenosa, no entanto, a imunoglobulina, no Brasil, é indicada apenas para pacientes graves, o que se enquadra o paciente apresentado no relato (QUEIROZ MD, et al., 2022).

Observa-se que enquanto a doença refratária é inicialmente tratada com azatioprina ou ciclofosfamida e a vincristina é reservada para casos de falha terapêutica ou casos refratários em crianças e adolescentes (BRASIL, 2013), o paciente estudado não foi tratado com essas medicações. Também não foi verificada a utilização do rituximabe no tratamento deste sendo que a eficácia do rituximabe associado à ciclofosfamida no tratamento de pacientes com PTI refratária é superior à terapia tradicional com um único agente (WANG J, et al., 2019). A não utilização dos fármacos recomendados pode ter ocorrido devido a falta de biomarcadores confiáveis para o risco de hemorragia grave. Vale destacar que embora a contagem de plaquetas seja utilizado como parâmetro para se mensurar a gravidade do sangramento, muitas vezes a gravidade do sangramento na PTI é inversamente proporcional ao número de plaquetas, embora muitos pacientes tenham mínima ou nenhuma hemorragia, apesar da trombocitopenia acentuada (ARAKI R, et al., 2018).

Após a transferência para os cuidados semi-intensivos, iniciou-se o uso de imunoglobulina humana intravenosa, a qual conta com anticorpos normalmente presentes no sangue do adulto, agindo por intermédio do bloqueio de receptores Fc de células do sistema retículo-endotelial. Está indicada em casos de sangramento volumosos ou pré-procedimentos cirúrgicos (REYNOLDS SB, et al., 2019). O prognóstico e a eficácia do tratamento variam muito de acordo com o paciente, por isso, é necessário avaliar e estudar essa patologia, para realizar um diagnóstico rápido e diferencial, visto que, quanto mais precoce for o início das medidas terapêuticas menor a chance de evolução para quadros graves e mais eficaz é a terapia e recuperação clínica do paciente. Diante do exposto, observamos que a clínica apresentada pelo paciente do relato de caso é consoante aos achados na literatura, sendo o padrão clínico mais frequente de tal doença. O processo de diagnóstico também se mostrou correto, bem como o tratamento proposto que culminou após a internação em resolução do quadro e alta médica, sugerindo a qualidade técnica da equipe envolvida.

REFERÊNCIAS

1. AGGARWAL P, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura managed by intravenous anti-D. Ansari Nagar, New Delhi, India: Gynecology Case Reports, 2014; 195-198.
2. AGUIAR JB, et al. A importância do farmacêutico bioquímico no diagnóstico da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Research, Society And Development, 2021; 10(9): 1-7.
3. ALVES AKR, et al. Púrpura trombocitopênica idiopática: uma doença subdiagnosticada. Revista Sustinere, 2021; 9(1): 50-64.
4. ARAKI R, et al. A characteristic flow cytometric pattern with broad forward scatter and narrowed side scatter helps diagnose immune thrombocytopenia (ITP). Int J Hematol, 2018; 108: 151.
5. AUGUSTO KM, et al. Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Corpus Sci., 2016; 11(2): 69-78.
6. BARROS EGD, et al. Uso de imunoglobulinas na terapêutica da púrpura trombocitopênica imune. Rev. Investig, Bioméd., 2018; 10(3): 251-257.
7. BERTAIA VPB, et al. Púrpura trombocitopênica imunológica e uma possível iatrogenia: relato de um caso clínico. Brazilian Journal of Health Review, 2023; 6(2): 6277-6284.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Púrpura trombocitopênica idiopática. Campinas, Mato Grosso do Sul: Portaria SAS/MS nº 1.316, 2013.
9. COOPER N e BUSSEL J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. Br J Haematol., 2006; 133(4): 364-74.
10. DELGADO RB, et al. Púrpura trombocitopênica imune da criança: experiência de 12 anos em uma única instituição brasileira. Revista Brasileira de Hematologia e Hematoterapia, 2009; 31(01): 29-36.
11. FAILACE RR. Hemograma: manual de interpretação. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015; 225-228.
12. FLORES-CHANG BS, et al. Immune thrombocytopenic purpura secondary to cytomegalovirus infection: a case report. Front. Med., 2015; 03.
13. GEORGE JN, et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A practice guideline developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology. Blood Journal, 2016; 88(1): 3-40.
14. GRANADOS MDRI, et al. Manejo estomatológico del paciente con púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Reporte de un caso. Revista Odontológica Mexicana, 2012; 16(1): 53-57.
15. KRETTLI WSC, et al. Púrpura trombocitopênica idiopática: etiopatogênese, diagnóstico e tratamento em adultos. Rev Med Minas Gerais, 2011; 21(4): S1-S143.

16. MUSHTAQ N. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A 10 years experience at tertiary care hospital. Department of Paediatrics & Child Health, 2014; 64: 12.
17. ONISÂI M, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) – new era for an old disease. Rom. J. Intern. Med., 2019; 57(4): 273 – 283.
18. PADOVANI TR, et al. Púrpura Trombocitopênica Idiopática na Gravidez. Rev. Fac. Ciênc. Méd., 2012; 14: 22-23.
19. PAIVA AIR. Trombocitopenia Imune Primária do Adulto. [tese] Universidade da Beira Interior: Portugal. 2019.
20. PAVORD S, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. British Journal of Haematology, 2020; 189(6): 1038- 1043.
21. PIMENTEL MIF, et al. Henoch-Schönlein purpura following influenza A H1N1 vaccination. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2011; 44(4): 531-531.
22. QU M, et al. Low platelet count as risk factor for infections in patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective evaluation. Ann Hematol., 2018.
23. QUEIROZ MD, et al. Púrpura trombocitopênica idiopática em crianças: uma revisão narrativa. Research, Society And Development, 2022; 11(2): 1-12.
24. REYNOLDS SB, et al. Rescue therapy for acute idiopathic thrombocytopenic purpura unresponsive to conventional treatment. BMJ Case Rep., 2019.
25. SANTANA, LM, et al. Trombocitopenia autoimune em crianças: revisão das recomendações do último consenso. 3. ed. Rio Grande do Sul: Boletim Científico de Pediatria, 2013; 77-82: 2.
26. SANTOS PS. Púrpura Trombocitopênica Idiopática – PTI: Uma Breve Revisão. Ariquemes: Faema, 2013; 1: 1-26.
27. SOUSA JTSDS e de SOUSA WJ. Efeitos da corticoterapia em longo prazo nas estruturas ósseas e articulações: revisão integrativa. Brazilian Journal of Health Review, 2021; 4(1): 3320–3330.
28. SRUAMSIRI R, et al. A Cost-effectiveness Study of Intravenous Immunoglobulin in Childhood Idiopathic Thrombocytopenia Purpura Patients with Life-Threatening Bleeding. Naresuan University: Pharmacoeconomics, 2014.
29. TEJO AM, et al. Púrpura trombocitopênica imune associada a infecção pelo vírus da dengue. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2021; 28: 101078.
30. VIOLI F, et al. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in coronavirus 2019: a new challenge. Thrombosis and Haemostasis, 2020; 120(6): 949-956.
31. WANG J, et al. Therapeutic effects of rituximab combined with cyclophosphamide on refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Experimental and Therapeutic Medicine, 2019; 17(3): 2137-2142.