

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Bianca Alves Lourenço
Brenda Nascimento da Silva

**RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E PÚRPURA
TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA**

São Paulo
2019

Bianca Alves Lourenço
Brenda Nascimento da Silva

**RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E PÚRPURA
TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Juliana Vieira dos Santos Bianchi, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Radrizzani

Lourenço, Bianca Alves

Relação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e púrpura trombocitopênica idiopática / Bianca Alves Lourenço, Brenda Nascimento da Silva. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.
64 p.

Orientação de Juliana Vieira dos Santos Bianchi.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Erradicação de doenças 2. *Helicobacter pylori* 3. Púrpura trombocitopênica idiopática - diagnóstico 4. Púrpura trombocitopênica idiopática - terapia 5. Sistema imunitário I. Silva, Brenda Nascimento da II. Bianchi, Juliana Vieira dos Santos III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.079

**Bianca Alves Lourenço
Brenda Nascimento Da Silva**

**RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E PÚRPURA
TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA**

São Paulo, _____ de _____ de 2019.

**Professora Orientadora Juliana Vieira dos Santos
Bianchi**

**Professora Examinadora Leila Jaldim Borracha
Gonçalves**

**São Paulo
2019**

Dedicamos este trabalho primeiramente a Deus, ao Criador.

Dedicamos também, com toda a felicidade, aos colegas amantes de Hematologia.

Agradeço primeiramente a Deus, por permitir que eu chegasse até aqui, me dando toda luz e sabedoria.

Agradeço aos meus pais, Eliana e Milton, por terem me dado todo apoio durante esses 4 anos de faculdade, por todo incentivo e pela paciência que tiveram comigo diante das dificuldades.

Agradeço às minhas avós, Cleuza e Isabel, por terem participado durante todos os momentos, rezando por mim.

Agradeço ao meu avô, Antônio, que hoje não se encontra entre nós, por sempre ter tido esperança e confiança em mim e em meus estudos, orgulhando-se de quem me tornei.

Agradeço a todas aquelas amizades que fiz na São Camilo e levo comigo até hoje, que estiveram comigo durante todas as dificuldades que passamos juntos.

Agradeço à minha orientadora, Juliana Vieira dos Santos Bianchi, pelas orientações que foram dadas durante o curso, pela sua dedicação, incentivo e carinho.

Agradeço à minha dupla, Brenda, por sempre estar comigo em todas as horas e me ajudar sempre que precisei. Foi uma honra compartilhar contigo este trabalho.

Agradeço ao Centro Universitário São Camilo e aos docentes, por oferecerem um ensino de qualidade.

Bianca Alves Lourenço

Agradeço a Deus por ter me dado forças para superar os obstáculos, e por ter iluminado meu caminho.

Aos meus pais, Priscila e Marcos, por todo apoio e compreensão nesta etapa, não medindo esforços para que este sonho se tornasse realidade.

À minha irmã Isabella, pelo companheirismo e paciência durante os estudos.

Aos meus familiares, que sempre estiveram presentes, em especial, aos meus avós, os quais sempre me incentivaram com muito amor e fé.

Aos meus amigos, amizades formadas dentro e fora da graduação, por todo suporte.

À minha orientadora, Juliana Vieira dos Santos Bianchi, pelos ensinamentos e carinho, em especial, pela dedicação com este trabalho.

À minha dupla, Bianca, pela amizade e carinho durante esses 4 anos, sempre presente me apoiando e me ajudando a enfrentar todas as dificuldades.

À esta instituição de ensino, Centro Universitário São Camilo, e ao corpo docente, pelos aprendizados e direcionamentos, sendo essenciais para minha formação.

Brenda Nascimento da Silva

RESUMO

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) pode ser primária ou secundária, ou seja, autoimune (sem doença de base precedente) ou por meio de uma doença de base, respectivamente. Ambas as formas ocorrem por meio de um anticorpo antiplaquetário da classe IgG, havendo destruição das plaquetas por fagocitose. É uma doença que pode acometer ambos os sexos e todas as idades, de forma aguda ou crônica, sendo caracterizada pelo aparecimento, principalmente, de petéquias e equimoses na pele, e no diagnóstico laboratorial observa-se plaquetopenia. No caso da PTI secundária, uma das possíveis doença de base é a bactéria *Helicobacter pylori* que pode provocar uma resposta plaquetária autoimune por meio de um mimetismo molecular, além de outras alterações no equilíbrio do sistema imunológico. Para o tratamento da PTI usa-se como primeira linha, corticosteroides e imunoglobulina intravenosa, caso seja ineficaz, é preconizado uma segunda linha de tratamento, sendo o principal, a esplenectomia. Quando se trata da PTI secundária, deve-se fazer o diagnóstico e o tratamento específico dessa doença de base para, assim, os riscos serem minimizados. Além disso, os estudos mostram que é possível que a terapia de erradicação do *H. pylori* possa corrigir a PTI.

Palavras chaves: Erradicação de doenças. *Helicobacter pylori*. Púrpura trombocitopênica idiopática - Diagnóstico. Púrpura trombocitopênica idiopática - Terapia. Sistema imunitário.

ABSTRACT

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) can be primary or secondary, in other words it is autoimmune (without preceding underlying disease) or through underlying disease, respectively. Both forms occur by means of an antiplatelet IgG class antibody, with platelet destruction by phagocytosis. It is a disease that can affect both sexes and all ages, either acutely or chronic, being characterized by the appearance, mainly, of petechiae and ecchymoses in the skin and the laboratory diagnosis revealing thrombocytopenia. In the case of secondary ITP, one of the possible underlying diseases is *Helicobacter pylori* bacteria, which can cause an autoimmune platelet response through molecular mimicry and other changes in the balance of the immune system. For the treatment of ITP, the first option is corticosteroids and intravenous immunoglobulin, in case of ineffectiveness, a second option of treatment is mainly recommended, the splenectomy. When it comes to secondary ITP, the diagnosis and specific treatment of this underlying disease should be made, minimizing the risks. In addition, studies show that it is possible that *H. pylori* eradication therapy can correct the PTI.

Keywords: Disease eradication. *Helicobacter pylori*. Idiopathic thrombocytopenic purpura - Diagnosis. Idiopathic thrombocytopenic purpura - Treatment. Immune system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Lâmina de esfregaço sanguíneo no aumento de 40x	20
Figura 2 - Linhagem megacariocítica	21
Figura 3 - Componentes e organização das plaquetas	22
Figura 4 - Glicoproteína IIb/IIIa	26
Figura 5 - Glicoproteína Ia/IIa	27
Figura 6 - Glicoproteína Ib/IX/V	28
Figura 7 - Glicoproteína CD109	28
Figura 8 - O envolvimento dos vasos sanguíneos, das plaquetas e da coagulação sanguínea na hemostasia	30
Figura 9 - Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares	31
Figura 10 - Sistema fibrinolítico	33
Figura 11 - Porcentagem da PTI primária e secundária	38
Figura 12 - Patogênese da trombocitopenia na púrpura trombocitopênica idiopática	41
Figura 13 - Alterações nos linfócitos T	42
Figura 14 - Mudanças dos linfócitos T durante a PTI	43
Figura 15 - Petéquias	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Glicoproteínas de superfície.....	25
Tabela 2 - Classificação das manifestações hemorrágicas ao diagnóstico e durante a avaliação do paciente, apresentando o grau de cada tipo de hemorragia em função da pior manifestação hemorrágica	49

LISTA DE SIGLAS

PTI	Púrpura Trombocitopênica Idiopática
IgG	Imunoglobulina G
CagA	Gene A associado à citotoxina
HPAs	Antígenos plaquetários humanos
SRE	Sistema Reticuloendotelial
APCs	Células apresentadoras de antígenos
IVIG	Imunoglobulina intravenosa
FT	Fator tecidual
fvW	Fator de von Willebrand
TFPI	Proteína inibidora do fator tecidual
TPO	Trombopoetina
IL	Interleucina
PDGF	Fator de crescimento derivado das plaquetas
ATP	Trifosfato de adenosina
ADP	Difosfato de adenosina
HLAs	Antígenos leucocitários humanos
SNP	Polimorfismo de um único nucleotídeo
GPs	Glicoproteínas
TXA2	Tromboxano A2
FP3	Fator plaquetário 3
tPA	Ativador de plasminogênio tecidual
uPA	Ativador de plasminogênio tipo uroquinase
PDF	Produto de degradação da fibrina
PAI	Plasminogênio
VacA	Fator de virulência da citotoxina vacuolizante A
PAI	Ilha de patogenicidade
TLR	Receptor <i>toll-like</i>
VPM	Volume plaquetário médio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	OBJETIVO.....	17
2.1	Objetivo geral.....	17
2.2	Objetivo específico.....	17
3	METODOLOGIA.....	18
4	DESENVOLVIMENTO.....	19
4.1	Hemostasia.....	19
4.2	Componentes do sistema hemostático.....	19
4.2.1	Endotélio vascular e vasos sanguíneos.....	19
4.2.2	Plaquetas.....	20
4.2.1.1	Estrutura interna das plaquetas.....	22
4.2.1.2	Antígenos ABO.....	24
4.2.1.3	Antígenos Leucocitários Humanos (HLAs).....	24
4.2.1.4	Antígenos Plaquetários Humanos (HPAs).....	24
4.2.1.5	Glicoproteínas.....	25
4.3	Hemostasia primária.....	29
4.4	Hemostasia secundária.....	30
4.5	Fibrinólise.....	33
4.6	Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI).....	34
4.6.1	Epidemiologia da PTI.....	34
4.6.1.1	Epidemiologia PTI <i>versus Helicobacter pylori</i>	35
4.6.2	Etiologia.....	38
4.6.3	Fisiopatologia da PTI.....	39
4.6.3.1	Sistema imunológico na PTI.....	39
4.6.3.2	PTI <i>versus Helicobacter pylori</i>	44
4.6.3.2.1	<i>Helicobacter pylori</i>	44
4.6.3.2.2	Fisiopatologia da PTI <i>versus Helicobacter pylori</i>	45
4.6.4	Diagnóstico clínico e laboratorial da PTI.....	47
4.6.4.1	Diagnóstico clínico.....	47
4.6.4.2	Diagnóstico laboratorial.....	51
4.6.4.3	Diagnóstico da PTI <i>versus Helicobacter pylori</i>	53
4.6.5	Tratamento da PTI.....	53

4.6.5.1	Corticosteroides	53
4.6.5.2	Imunoglobulina intravenosa	54
4.6.5.3	Rituximabe	55
4.6.5.4	Esplenectomia.....	55
4.6.5.5	Agonistas do receptor de trombopoetina	56
4.6.5.6	Transplante de células-tronco hematopoiéticas e Transfusão de plaquetas.....	57
4.6.5.7	Terapia para PTI <i>versus Helicobacter pylori</i>	57
5	CONCLUSÃO.....	59
	REFERÊNCIAS.....	60

1 INTRODUÇÃO

A púrpura é uma doença hematológica que se caracteriza pela ruptura dos capilares (fragilidade capilar) ou por um distúrbio plaquetário. A fragilidade capilar pode ser decorrente de um processo alérgico, hormonal ou genético, pela deficiência de vitamina C e pelo envelhecimento. Desse modo, a ruptura é proveniente de traumas, havendo o aparecimento de petéquias ou equimoses na pele. A púrpura decorrente de um distúrbio plaquetário pode ser resultado da diminuição da produção plaquetária pela medula óssea, do aumento da destruição ou distribuição anormal plaquetária, como por exemplo, hiperesplenismo (LIMA; SILVA; RODRIGUES, 2015).

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), conhecida também como púrpura trombocitopênica autoimune, é uma doença autoimune que consiste na diminuição das plaquetas no sangue periférico. Essa doença pode ocorrer em todas as idades e ambos os sexos, manifestando-se na forma aguda ou crônica. A forma aguda acomete principalmente crianças, em consequência de uma infecção recente. Em parte, a PTI crônica ocorre mais frequentemente em adultos, principalmente mulheres, sem doença precedente (BURNS; SALEEM, 1983). Além da PTI primária, há também a PTI secundária, que acontece por meio de uma doença de base (CINES *et al.*, 2009). Ambas as formas ocorrem devido à presença de um anticorpo antiplaquetário, geralmente da classe IgG (imunoglobulina G) (DELGADO; VIANA; FERNANDES, 2008).

O *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria gastrointestinal frequentemente patogênica em humanos, causando inflamação crônica e úlceras, podendo apresentar risco de malignidade. Há fortes evidências de associação entre infecção com *H. pylori* e PTI, por isso, as terapias para erradicar o *H. pylori* demonstraram sucesso no tratamento da PTI (JOHNSEN, 2012; THOTA, 2012). Estudos realizados em 1998 por Gasbarrini *et al.*, propuseram uma correlação fisiopatológica entre PTI e a infecção por *H. pylori*, cujo seu fator de virulência é o gene A associado à citotoxina (CagA), estimulando o desenvolvimento de anticorpos anti-CagA que reagem de forma cruzada com os HPAs (do inglês *human platelet antigen*; antígenos plaquetários humanos) podendo causar a trombocitopenia (GASBARRINI *et al.*, 1998; KIM *et al.*, 2018). As plaquetas opsonizadas são reconhecidas pelas células fagocitárias do

SRE/SMF (sistema reticuloendotelial/sistema mononuclear fagocitário) do baço, ligando-se às células apresentadoras de antígenos (APCs, do inglês *antigen presenting cells*), sendo fagocitadas e destruídas (DELGADO; VIANA; FERNANDES, 2008).

O diagnóstico é baseado no quadro clínico do indivíduo, hemograma completo com presença de trombocitopenia, além do esfregaço periférico sendo essa uma revisão do hemograma para uma melhor avaliação morfológica das células sanguíneas e leucócitos. Desse modo, a PTI requer a exclusão de outras doenças, podendo ser uma doença primária ou secundária a diversas causas, envolvendo infecção viral ou bacteriana, autoimune ou neoplasias (LIMA; SILVA; RODRIGUES, 2015). No caso da PTI secundária, faz-se a investigação da doença de base primeiro. O diagnóstico para PTI associada ao *H. pylori*, inclui a investigação dessa bactéria, que é diagnosticada usando o teste respiratório com ¹³C-uréia, antígeno nas fezes ou com biópsia gástrica (BRASIL, 2013; THOTA, 2012).

O tratamento depende da gravidade apresentada pelo paciente. É feito por meio de corticosteroides permitindo o controle dos sintomas, porém devido a essas drogas serem tóxicas e imunossupressoras, pode ser administrado a imunoglobulina intravenosa (IVIG). Caso o paciente tenha falha nesses tratamentos, o mais indicado é a esplenectomia. O quadro da PTI pode-se agravar devido à hemorragia e formação de trombos que podem levar o paciente a óbito (LIMA; SILVA; RODRIGUES, 2015). Os tratamentos para PTI secundária variam de acordo com a causa da trombocitopenia e com a doença acometida, mas no caso da PTI associada ao *H. pylori* recomenda-se a associação de antibióticos e inibidores da bomba de prótons e imunoglobulina intravenosa (THOTA, 2012; HOFFBRAND, 2017).

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho é correlacionar a infecção por *Helicobacter pylori* com o desenvolvimento de Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI).

2.2 Objetivo específico

Descrever dados epidemiológicos, etiologia, fisiopatologia, diagnóstico clínico e laboratorial e opções terapêuticas.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura utilizando livros da área de Hematologia disponíveis na Biblioteca Padre Inocente Radrizzani, situada no Centro Universitário São Camilo, campus Ipiranga. Também foram utilizados artigos científicos pesquisados nas bases de dados Lilacs, Google Acadêmico e PubMed, e na plataforma digital Scielo, com restrição aos idiomas português e inglês, publicados entre os anos de 1983 e 2019, sendo utilizados 58 trabalhos no total. O critério de inclusão foi definido com intuito de responder às perguntas do estudo, para isso foi usado o filtro pelas palavras-chaves. O critério de exclusão foi utilizado de acordo com os artigos mais recentes, com exceção de alguns mais antigos que apresentam características semelhantes ao critério de inclusão.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Hemostasia

A hemostasia representa um processo fisiológico que tem como finalidade a manutenção da integridade do vaso e fluidez do sangue após uma lesão vascular, garantindo um equilíbrio no sistema circulatório. Esse processo envolve interações complexas entre os vasos sanguíneos, plaquetas, fatores da coagulação e o sistema fibrinolítico (RODRIGUES *et al.*, 2012).

O mecanismo hemostático inclui três processos, sendo eles: hemostasia primária, hemostasia secundária (coagulação sanguínea) e fibrinólise, promovendo a formação do coágulo sanguíneo e, assim, após o reparo da lesão vascular, haverá a dissolução do coágulo (CAGNOLATI *et al.*, 2010).

4.2 Componentes do sistema hemostático

4.2.1 Endotélio vascular e vasos sanguíneos

As células endoteliais formam o endotélio vascular, sendo esse um epitélio simples localizado entre o lúmen vascular e os constituintes dos vasos sanguíneos. Em condições normais, as células endoteliais sintetizam moléculas para regular o fluxo sanguíneo, inibindo a ativação e agregação plaquetária como os glicosaminoglicanos, prostaciclina, prostaglandinas e óxido nítrico, favorecendo a fluidez sanguínea (RODRIGUES *et al.*, 2012). Essas células secretam o fator tecidual (FT), uma proteína transmembranar presente nas células do subendotélio. Quando há uma lesão vascular, o FT é exposto e liga-se ao fator VII, ativando-o, iniciando o processo de coagulação, além de também secretar o fator de von Willebrand (fvW). Assim, o endotélio evita a ativação excessiva da cascata da coagulação, e, para isso, a TFPI (do inglês *tissue factor pathway inhibitor*; proteína inibidora do fator tecidual) é sintetizada. Além disso, a síntese da proteína C e proteína S, antitrombina e trombomodulina evitam a ativação excessiva da cascata de coagulação (RODRIGUES *et al.*, 2012; HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008; REZENDE, 2010).

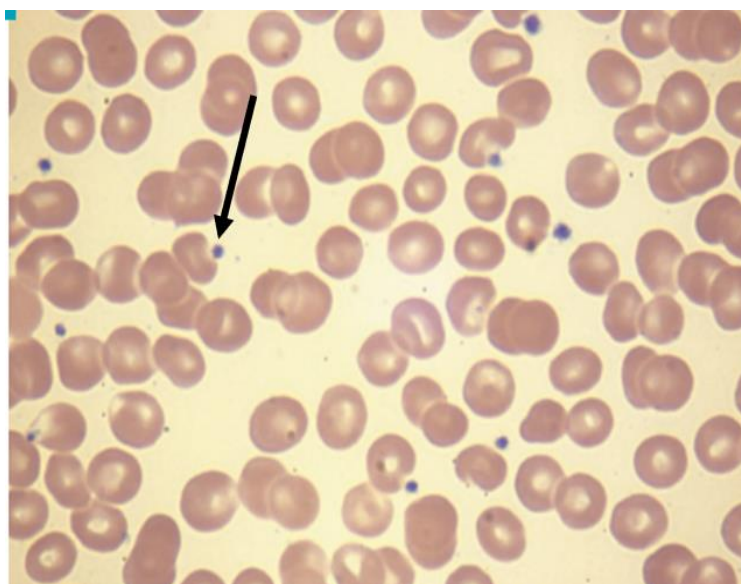
A parede dos vasos é formada pelo endotélio, tecido muscular e tecido conjuntivo, sendo que a associação dessas camadas, ou túnicas, formam os vasos

sanguíneos. Além disso, os vasos participam da hemostasia primária promovendo a vasoconstrição (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; RODRIGUES *et al.*, 2012).

4.2.2 Plaquetas

As plaquetas, como mostra a Figura 1, são pequenas (3-4 μ m) e possuem uma estrutura discoide, são fragmentos anucleados dos megacariócitos, estão presentes no sangue, permanecendo na circulação em média de 9-10 dias (CASTRO *et al.*, 2006; KONKLE, 2015).

Figura 1 - Lâmina de esfregaço sanguíneo no aumento de 40x



Fonte: Adaptado de KONKLE, 2015

Nota: Seta apontando para plaqueta.

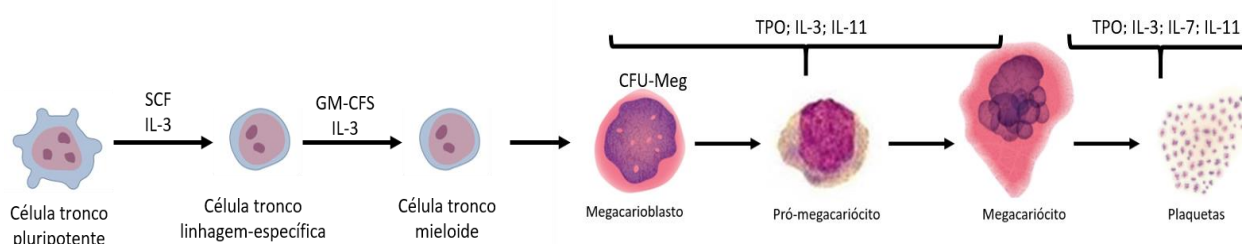
São produzidas na medula óssea, e por meio da linhagem megacariocítica, como mostra a Figura 2, o megacarioblasto se diferencia em pró-megacariócito, e dará origem ao megacariócito que se fragmenta diferenciando-se em plaquetas, sendo o fator responsável por esta modulação a trombopoetina (TPO) e a interleucina 11 (IL-11) que é um importante regulador da megacariopoese (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008; PAIVA; REGO, 2010).

A TPO é o principal regulador da produção de plaquetas, e existe como mecanismo de controle, um *feedback* entre TPO circulante e a produção de plaquetas. Essa, por sua vez, atua por *feedback* negativo, ou seja, quanto menor o número de plaquetas presentes na circulação sanguínea, maiores serão os níveis da TPO, esta,

é produzida principalmente pelo fígado e rins (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008; VARELLA; FORTE, 2001).

A linhagem megacariocítica é regulada por fatores que atuam nos precursores imaturos associados a várias linhagens. As citocinas que estimulam a megacariopoese são a IL-3 e a IL-7. A primeira favorece a proliferação e desenvolvimento das linhagens celulares, além disso, age em sinergismo com a TPO; e a IL-7 estimula a maturação dos megacariócitos, como mostra a Figura 2 (VARELLA; FORTE, 2001; PAIVA; REGO, 2010; OLIVEIRA; NETO, 2004; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Figura 2 - Linhagem megacariocítica



Fonte: Adaptado de JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013

Nota: A célula tronco pluripotente quando estimulada pelo SCF (do inglês *stem cell factor*; fator de células-tronco) e pela IL-3, diferencia-se em célula tronco linhagem específica, essa é estimulada pelo GM-CSF (do inglês *colony stimulating factor of granulocytes and monocytes*; fator estimulante de colônia de granulócitos e monócitos) e pela IL-3, diferenciando-se em célula tronco mieloide. Essa, por sua vez se diferencia em megacarioblasto, o precursor, e é estimulada pelo CFU-Meg (do inglês *megakaryocytic colony formation*; unidade formadora de colônia de megacariócitos). Posteriormente, com a estimulação da TPO, IL-3 e IL-11, o precursor se diferencia em pró-megacariócito, e esse se diferencia em megacariócito, que, com a estimulação da TPO, IL-3, IL-7 e IL-11 se fragmenta diferenciando-se em plaquetas.

A principal função das plaquetas é promover um tampão mecânico durante uma resposta hemostática, ou seja, desempenham funções hemostáticas e não hemostáticas (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008).

A função hemostática é a principal, que consiste em auxiliar na reparação da lesão vascular impedindo a ocorrência de hemorragia por participação na formação do tampão hemostático primário (COCCO, 2016). Por este motivo, com a ausência de plaquetas, pode ocorrer vazamento espontâneo de sangue de pequenos vasos (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008).

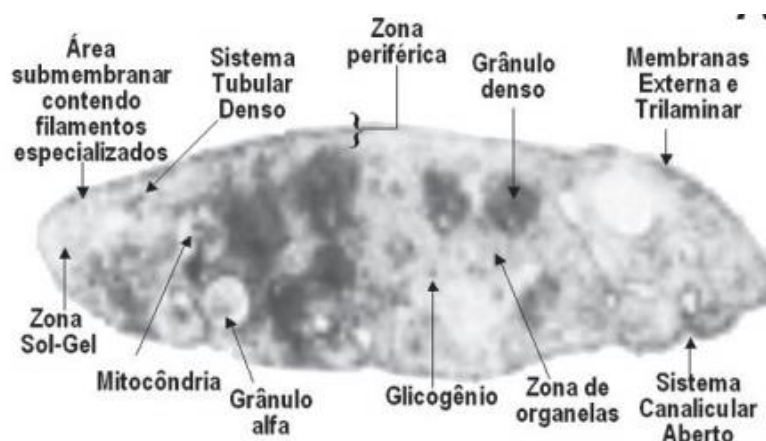
Entretanto, na função não hemostática, as plaquetas interagem com leucócitos e liberam aminas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento, presentes nos

grânulos α plaquetários, sendo importantes no processo de inflamação (COCCO, 2016).

4.2.1.1 Estrutura interna das plaquetas

Sua estrutura interna é dividida em zonas, sendo elas: zona periférica, zona sol-gel, zona de organelas e sistema membranar, como mostra a Figura 3 (CASTRO *et al.*, 2006).

Figura 3 - Componentes e organização das plaquetas



Fonte: CASTRO *et al.*, 2006

A zona periférica inclui a membrana interna e externa e o sistema canicular aberto, é formada por uma membrana revestida pelo glicocálix onde são encontrados os antígenos do sistema ABO, os antígenos leucocitários humanos e HPAs, que compreendem glicoproteínas específicas que participam da função plaquetária. Esse sistema é responsável pela troca de moléculas com o meio externo após a ativação plaquetária. A membrana das plaquetas é rica em glicoproteínas, há também os fosfolípidos de membrana que são importantes para a coagulação, além disso, esses fosfolípidos servem como substratos para a produção de ácido araquidônico (CASTRO *et al.*, 2006).

A zona sol-gel se encontra abaixo da zona periférica e é composta pelo citoesqueleto, formado por microfilamentos e microtúbulos dando sustentação para a forma discoide da plaqueta, e pelo sistema contrátil, que permite a mudança da forma da plaqueta. O citoesqueleto orienta os grânulos para a sua liberação por meio do sistema canicular na zona periférica (CASTRO *et al.*, 2006).

A zona de organelas consiste em grânulos α , grânulos densos e componentes celulares. Os grânulos α contêm fatores de crescimento, os quais promovem a quimiotaxia, proteínas adesivas, fvW – que facilita a adesão entre plaquetas e endotélio –, fibronectina e trombospondina – que permitem adesão plaquetária –, PDGF (do inglês *platelet-derived growth factor*, fator de crescimento derivado das plaquetas) – que promove a proliferação e diferenciação celular e reconstituição do endotélio –, fatores da coagulação e inibidor do ativador de plasminogênio. Os grânulos densos contêm trifosfato de adenosina (ATP, do inglês *adenosine triphosphate*), difosfato de adenosina (ADP, do inglês *adenosine diphosphate*) – que se liga aos receptores de membrana das plaquetas, ativando sítios de ligação para o fibrinogênio –, serotonina e adrenalina – que atuam como vasoconstritores – e o cálcio – que ativa as fosfolipases sensíveis ao cálcio. Também há os componentes celulares como o complexo de Golgi e a mitocôndria, que contém ATP e ADP, sendo responsáveis pelos processos metabólicos da plaqueta (CASTRO *et al.*, 2006; COCCO, 2016).

O sistema membranar inclui o sistema tubular denso, que concentra grande quantidade de cálcio, sendo esse importante para estimular os eventos contráteis e os sistemas enzimáticos envolvidos na produção de síntese de prostaglandinas, que se trata de um inibidor potente da agregação de plaquetas e evita a sua deposição no endotélio vascular (CASTRO *et al.*, 2006; HOFFBRAND, 2017).

Contudo, o processo de coagulação, assim como seus demais fatores envolvidos, sofre alteração devido a diminuição plaquetária causada pela opsonização dessas plaquetas. A opsonização plaquetária por anticorpos auto reativos pode afetar a reatividade plaquetária pela modulação da estimulação agonista e liberação de grânulos secretórios de plaquetas. Podendo assim explicar parcialmente a variabilidade da gravidade do sangramento na PTI, bem como as diferenças na resposta ao tratamento observadas em alguns pacientes com contagem de plaquetas semelhante. Além disso, a presença de autoanticorpos antiplaquetários aumenta o risco de eventos trombóticos, talvez devido a micropartículas pró-coagulantes liberadas por plaquetas ativadas ou predisposições associadas (ZUFFEREY; KAPUR; SEMPLE, 2017).

4.2.1.2 Antígenos ABO

Os antígenos A, B e H (O) estão presentes nas superfícies plaquetárias por ancoramento intrínseco ou por transferência passiva dos glicolipídios do plasma para a membrana plaquetária. A transfusão de plaquetas ABO compatíveis aumenta o incremento plaquetário, e as plaquetas ABO incompatíveis estimulam o sistema imune a produção de anticorpos, os anticorpos ABO já são formados assim a ligação aos antígenos é rápida e ocorre a destruição plaquetária. A densidade de expressão dos antígenos A e B é heterogênea na superfície plaquetária, sendo que os níveis de expressão de antígenos A1 podem variar de 2.100 a 16.000 moléculas por plaquetas, explicando a variabilidade do incremento plaquetário após a transfusão de plaquetas ABO incompatíveis, porém o incremento nem sempre é alto devido a outros fatores, como plaquetas velhas e anticorpos HPA/HLA. (MERZONI, 2015).

4.2.1.3 Antígenos Leucocitários Humanos (HLAs)

O sistema HLA (do inglês *human leukocyte antigen*; antígeno leucocitário humano) está localizado no braço curto do cromossomo 6 (6p 21.3) e compreende mais de 200 genes, sendo que a classe I e a classe II estão envolvidas na resposta imune. Nas plaquetas, há a expressão de antígenos HLA classe I, que compreendem os locos HLA-A, -B e -C, sendo que a expressão de antígenos HLA-A e HLA-B é maior do que a HLA-C (MERZONI, 2015). Os HPAs mais frequentes envolvidos na aloimunização são os HLAs de classe I (BIANCHI *et al.*, 2012).

4.2.1.4 Antígenos Plaquetários Humanos (HPAs)

As plaquetas apresentam os HPAs, que são expressos em glicoproteínas, e funcionam como receptores de membrana. Estes possuem uma finalidade na interação plaquetária com a parede dos vasos lesionados e na interação com outras plaquetas (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008; BIANCHI *et al.*, 2012).

De modo geral, são resultantes do polimorfismo dos genes que codificam os aminoácidos das glicoproteínas da membrana plaquetária. Foram descritos sorologicamente 34 antígenos plaquetários, resultantes de SNP (do inglês *single nucleotide polymorphism*; polimorfismo de um único nucleotídeo), caracterizado pela substituição de um aminoácido e/ou pela deleção. Sendo seis dos sistemas bialélicos (HPA-1, -2, -3, -4, -5 e -15) (HAYASHI; HIRAYAMA, 2015). Os HPAs mais frequentes

envolvidos na aloimunização são os HPA-1, -2, -3, -4, -5 e -15, presentes nas glicoproteínas GPIIIa, GPIIb, GPIba, GPIa e CD109 (BIANCHI *et al.*, 2012).

4.2.1.5 Glicoproteínas

As glicoproteínas (GPs) do revestimento da superfície, como mostra a Tabela 1, são particularmente importantes nas reações de adesão e agregação de plaquetas – eventos iniciais que levam à formação do tampão plaquetário durante a hemostasia (HOFFBRAND, 2017; ALVES, 2011).

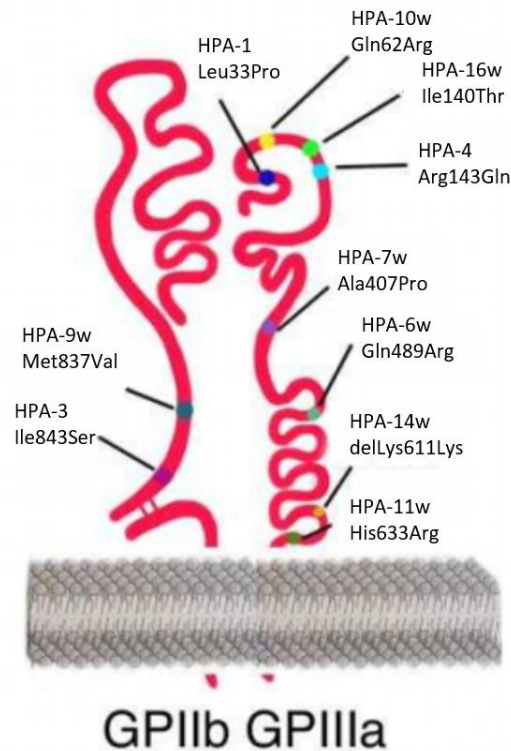
Tabela 1 - Glicoproteínas de superfície

Glicoproteínas	Subunidades	CD
GPIIb/IIIa	GPIIb (α IIb)	CD41a
	GPIIIa (β 3)	CD61
GPIa/IIa	GPIa (α 2)	CD49b
	GPIIa (β 1)	CD29
GPIb/IX/V	GPIb α	CD42b
	GPIb β	CD42c
	GPIX	CD42a
	GPV	CD42d
		CD109

Fonte: Adaptado de ALVES, 2011

O complexo glicoproteico GPIIb/IIIa (α IIb β 3) é um membro da família das integrinas, formado por um sistema heterodímero de subunidades α e β associadas. O gene para α IIb β 3 está localizado no cromossomo 17, o domínio GPIIIa (CD61) apresenta antígenos plaquetários como o HPA-1, HPA-4, HP-6w, HPA-7w, HPA-10w, HPA-11w, HPA-14w e HPA-16w; e o domínio GPIIb (CD41a) expressa os antígenos HPA-3 E HPA-9w, como mostra a Figura 4 (MERZONI, 2015).

Figura 4 - Glicoproteína IIb/IIIa

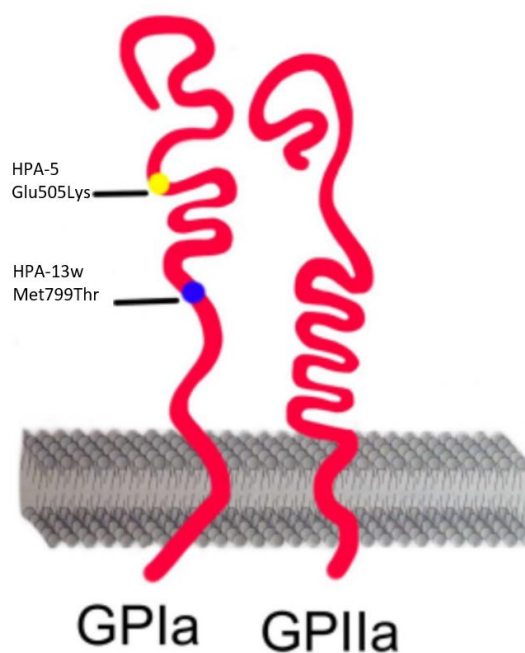


Fonte: Adaptado de MERZONI, 2015

Nota: O complexo glicoproteico GPIIb/IIIa apresenta antígenos plaquetários, sendo que a GPIIIa expressa o HPA-1 com substituição de leucina por prolina na posição 33; HPA-10w com substituição da glutamina por arginina na posição 62; HPA-16w com substituição da isoleucina por treonina na posição 140; HPA-4 com substituição da arginina por glutamina na posição 143; HPA-7w com substituição da alanina por prolina na posição 407; HPA-6w com substituição da glicina por arginina na posição 489; HPA-14w com deleção da lisina por lisina na posição 611; HPA-11w com substituição da histidina por arginina na posição 633; a GPIIb expressa o HPA-9w com substituição da metionina por valina na posição 837; e com HPA-3 com substituição da isoleucina por serina na posição 843.

O complexo glicoproteico GPIa/IIa participa da ativação e adesão plaquetária, é composto por um heterodímero de subunidades α (GPIa) e β (GPIIa) sendo seu principal ligante o colágeno. Apenas a subunidade α é polimórfica e expressa os antígenos HPA-5 e HPA-13w, e seu gene está localizado no cromossomo 5, como mostra a Figura 5 (MERZONI, 2015).

Figura 5 - Glicoproteína Ia/IIa

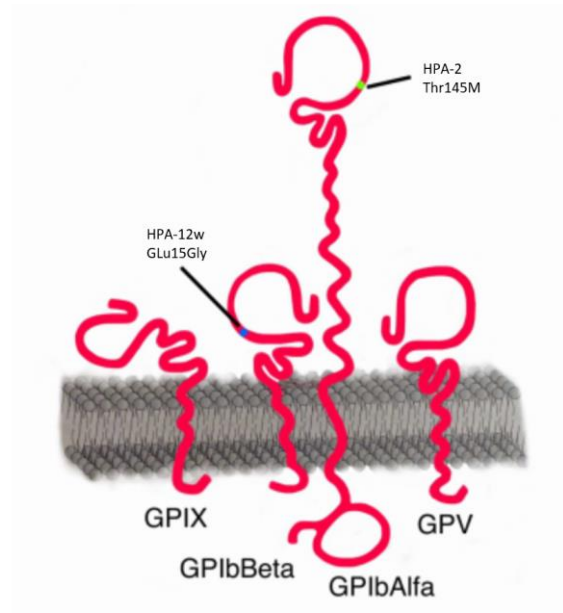


Fonte: Adaptado de MERZONI, 2015

Nota: O complexo glicoproteico GPIa/IIa expressa os antígenos HPA-5 com substituição do ácido glutâmico por lisina na posição 505 e HPA-13w com substituição da metionina por treonina na posição 799, sendo esses expressos pela GPIa.

O complexo GPIb/IX/V (CD42) é formado por quatro cadeias e é o receptor responsável pela adesão plaquetária não ativada ao fvW, ligada ao endotélio. Formada pela associação de uma ligação covalente por ponte de dissulfeto entre GPIb α e GPIb β , a GPIX está ligada por uma interação não covalente forte ao heterodímero GPIb, e a GPV está ligada por uma interação não covalente fraca ao heterodímero GPIb. Ambas as glicoproteínas são pertencentes da família das proteínas constituídas por lectina e são codificadas por genes diferentes, como mostra a Figura 6 (MERZONI, 2015; ALVES, 2011).

Figura 6 - Glicoproteína Ib/IX/V

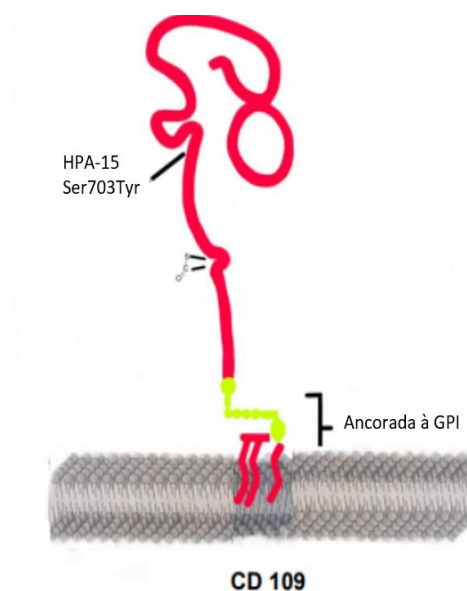


Fonte: Adaptado de MERZONI, 2015

Nota: O complexo GPIb/IX/V ao ser formado pela associação da ligação covalente entre GPIb α e GPIb β , expressando os antígenos HPA-2 com substituição da treonina por metionina na posição 145 e HPA-12w com substituição da ácido glutâmico por glicina na posição 15, respectivamente, além de uma ligação não covalente com a GPIX e GPV.

A glicoproteína CD109 consiste em um monômero ancorado na membrana plaquetária por meio da GPI, sendo HPA-15 o antígeno expresso, como mostra a Figura 7 (MERZONI, 2015).

Figura 7 - Glicoproteína CD109



Fonte: Adaptado de MERZONI, 2015

Nota: A glicoproteína CD109 está ancorada na membrana plaquetária por meio da GPI, e, além disso, expressa o antígeno HPA-15 com substituição da serina por tirosina na posição 703.

4.3 Hemostasia primária

Hemostasia primária é o processo inicial em resposta à uma lesão vascular, sendo dividida em quatro fases: vasoconstrição, adesão, ativação e agregação plaquetária. Fisiologicamente, o endotélio atua no controle de diversos aspectos da hemostasia, secretando substâncias como a prostaciclina, responsável por inibir a formação de trombos na superfície interna dos vasos sanguíneos (CAGNOLATI *et al.*, 2010).

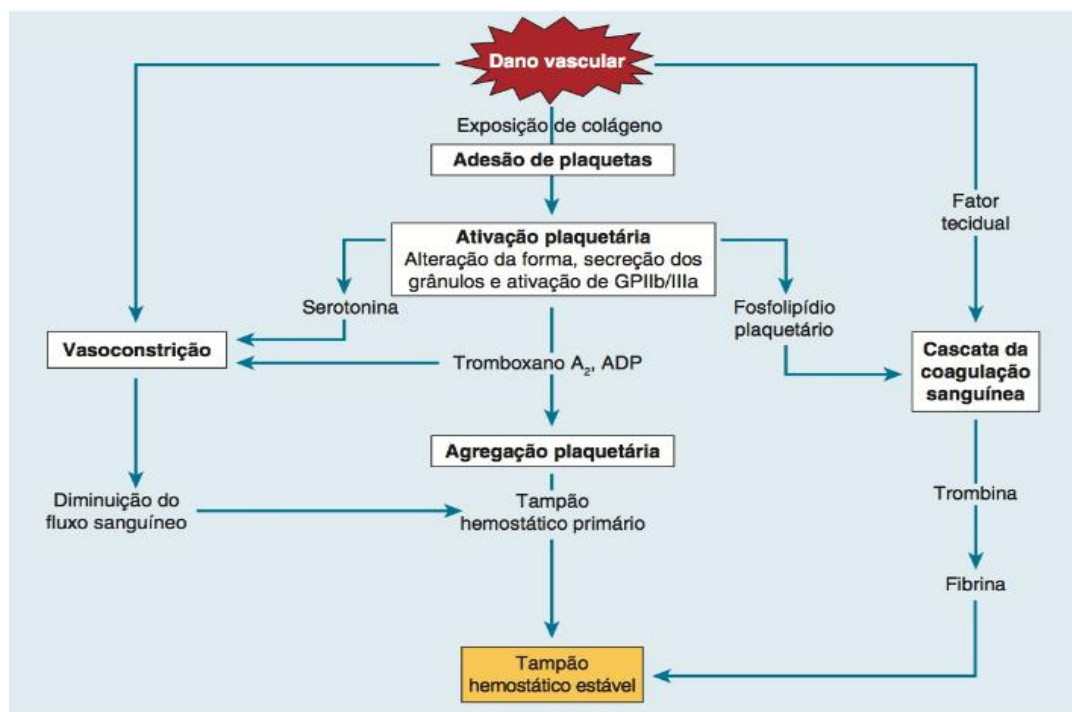
A vasoconstrição ocorre quando há uma lesão vascular, seja por qualquer mecanismo, provocando a diminuição da barreira física e metabólica proveniente do endotélio, assim substâncias vasoconstritoras (endotelina 1, serotonina e tromboxano (TXA2)) agem imediatamente nas células do músculo liso vascular, promovendo o retardamento da perda sanguínea extravascular e a diminuição do fluxo sanguíneo local (RODRIGUES *et al.*, 2012).

Após a ruptura do revestimento endotelial, ocorre uma exposição do colágeno subendotelial ao sangue, na qual a adesão plaquetária ocorre na presença do fvW. De início, há uma aderência inicial plaquetária via receptores GP1a e GP1b ao tecido conjuntivo exposto, mas no caso de GP1b é mediada pelo fvW, desse modo, as plaquetas são ativadas, e outros receptores, dentre eles as glicoproteínas (GPIIb/IIIa e GPIa/IIa) e integrinas, ficam expostos para se ligarem ao fvW. A exposição do colágeno e a geração de trombina pela ativação do FT, produzida no sítio da lesão, fazem as plaquetas aderentes ficarem ativas. Então, ocorre a liberação de grânulos densos, sendo o ADP responsável pela ativação e agregação de outras plaquetas, modificando sua estrutura devido ao aumento na concentração de cálcio intracelular, este ativa a fosfolipase A2, que libera o ácido araquidônico da membrana plaquetária e dá início à síntese do TXA2, sendo esse um indutor essencial na ativação e agregação plaquetária e vasoconstritor. Entretanto, também ocorre ativação pela interação de trombina com a GPIb plaquetária (CAGNOLATI *et al.*, 2010).

Posteriormente, durante a agregação plaquetária, ocorre a formação do tampão hemostático primário no local da lesão vascular, sendo esse instável, entretanto costuma ser suficiente para controle temporário do sangramento. Ou seja, as plaquetas vão em direção ao fvW exposto, caracterizando-se pela ligação cruzada das plaquetas e ativação por meio dos receptores plaquetários GPIIb/IIIa com pontes de

fibrinogênio, tornando a agregação plaquetária irreversível e mais firme, tendo um tampão hemostático estável, como mostra a Figura 8. O aumento estreitamente localizado da atividade plaquetária por ADP e TXA₂ resulta em uma massa plaquetária suficiente para cobrir a área de lesão endotelial (RODRIGUES *et al.*, 2012; HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008; HOFFBRAND, 2017).

Figura 8 - O envolvimento dos vasos sanguíneos, das plaquetas e da coagulação sanguínea na hemostasia



Fonte: HOFFBRAND, 2017

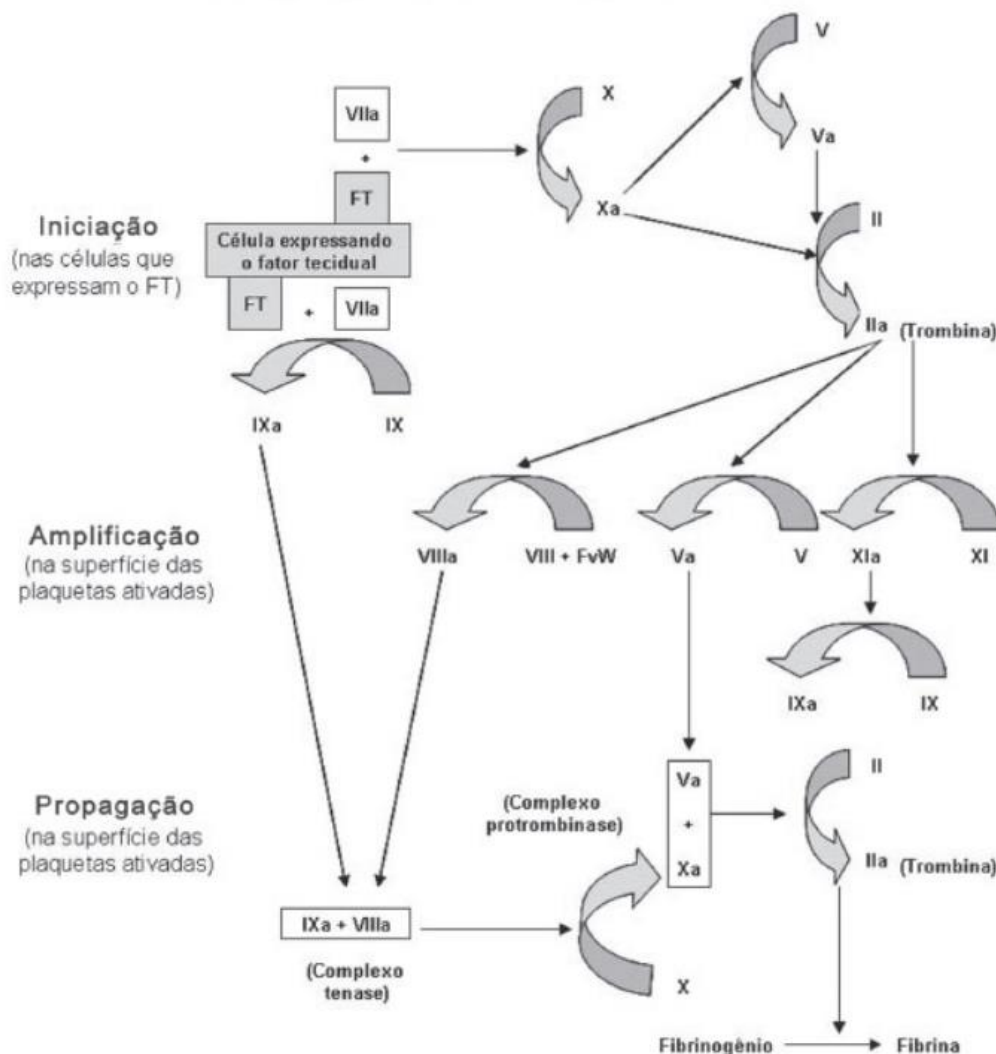
Nesse processo as plaquetas expõem uma lipoproteína, o fator plaquetário 3 (FP3), que conduz para os passos seguintes da cascata da coagulação, a hemostasia secundária, e, posteriormente, fibrinólise (CAGNOLATI *et al.*, 2010).

4.4 Hemostasia secundária

A hemostasia secundária pode ser denominada como coagulação sanguínea, e seu modelo de cascata foi dividido em dois sistemas, a via intrínseca e via extrínseca, além de converter pró-enzimas (zimogênio) em enzimas (proteases), sendo esses os fatores de coagulação (RODRIGUES *et al.*, 2012). A cascata consiste na conversão do fibrinogênio em fibrina por ação de uma enzima denominada trombina (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008). A via intrínseca ocorre quando há contato com plaquetas ativadas ou componentes do tecido endotelial. Essa interação

entre o fator XII (FXII), caliceína e o cininogênio, resultando na ativação do FXII (FXIIa) que converte o FXI de sua forma zimogênica para sua forma enzimática (FXIa) (RODRIGUES *et al.*, 2012). Após isso, o FXIa ativa o FIX (FIXa) e, juntamente com cálcio, FP3 e o FVIIIa, formam o complexo do FVIII que ativa o FX. Já na via extrínseca, o FT inicia uma série de eventos ao formar um complexo com o FVIIa, na qual este complexo irá ativar o FX que se encontra entre as duas vias e forma o complexo FXa/FVa. Com isso, ocorre a ativação de protrombina que age convertendo o fibrinogênio em fibrina. Entretanto, o atual modelo da cascata de coagulação consiste em quatro fases: iniciação, amplificação, propagação e finalização, como pode ser observado na Figura 9 (RODRIGUES *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2010).

Figura 9 - Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares



Fonte: FERREIRA *et al.*, 2010

A fase de iniciação ocorre quando células que expressam o FT em sua superfície são expostas aos elementos sanguíneos no sítio da região lesada. Uma vez o FT exposto liga-se ao FVII presente no sangue, ativando-o em FVIIa, forma o complexo FVIIa/FT, este ativa pequenas quantidades de FIX e FX. O FXa ativa o FV, formando o complexo protrombinase FXa/FVa, esse complexo é capaz de converter pequenas quantidades de protrombina (FII) em trombina (FIIa) (FERREIRA *et al.*, 2010).

Na fase de amplificação, uma pequena quantidade de trombina formada durante a fase de iniciação desempenha funções importantes, sendo elas a ativação máxima de plaquetas, na qual expressam receptores e sítios de ligação para os fatores de coagulação ativos. Como consequência dessa ativação, as plaquetas alteram a permeabilidade de suas membranas, liberando o FV, ativando os cofatores FV e FVIII na superfície plaquetária e a dissociação do complexo FVIII/FvW permitindo que o fvW atue na adesão e agregação plaquetária no local da lesão vascular. Além disso, ocorre a ativação do FXI na superfície das plaquetas formando o FXIa. Com estes fatores ativados na superfície plaquetária inicia-se a fase de propagação (FERREIRA *et al.*, 2010; BERGER *et al.*, 2014).

A fase de propagação é caracterizada por um grande número de plaquetas que são escaladas para o local da lesão e são produzidos os complexos tenase (FIXa/FVIIIa) e protrombinase (FXa/FVa) na superfície plaquetária. Inicialmente, o FIXa, ativado na fase de iniciação, associa-se ao FVIIIa, liberado na fase de amplificação, formando o complexo tenase FIXa/FVIIIa. O complexo tenase ativa o FX, este FXa liga-se ao seu FVa, já que o FXa não pode se mover das células carreadoras do FT até as plaquetas que estão ativadas, formando o complexo protrombinase FXa/FVa (BERGER *et al.*, 2014). O complexo protrombinase leva a produção de protrombina que são convertidas em trombina, resultando na clivagem do fibrinogênio solúvel em fibrina e, além disso, ativa o FXIII formando o coágulo estável de fibrina (RODRIGUES *et al.*, 2012).

Na fase de finalização, com o coágulo de fibrina formado sobre a região lesada, o controle de disseminação da ativação da coagulação acontece com atuação de anticoagulantes naturais, o inibidor da via do FT, a proteína C, a proteína S e a antitrombina (FERREIRA *et al.*, 2010).

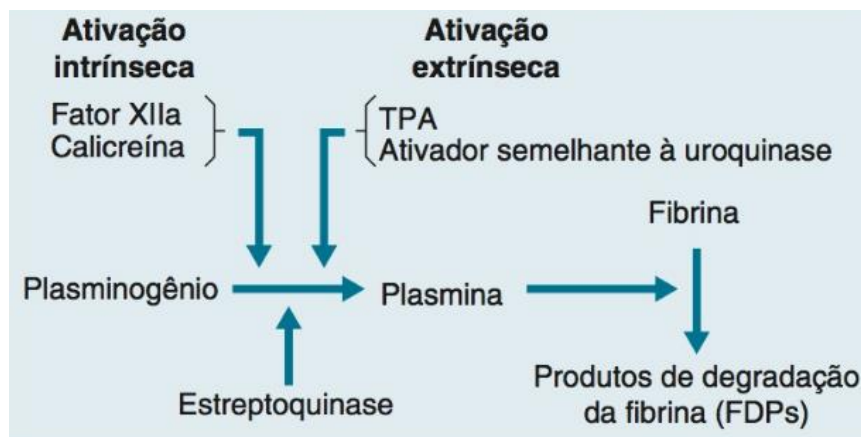
Em indivíduos com PTI, as plaquetas são opsonizadas e fagocitadas, por esse motivo, haverá a diminuição plaquetária, conhecida como trombocitopenia, e conseqüentemente a hemostasia primária será afetada causando alguns sintomas como equimoses e petéquias na pele e mucosas (Adaptado de BRASIL, 2013).

4.5 Fibrinólise

A fibrinólise, conhecida também como hemostasia terciária ou sistema fibrinolítico, é caracterizada pela remoção da fibrina formada em excesso para que o fluxo sanguíneo e o lúmen vascular sejam reestabelecidos (RODRIGUES *et al.*, 2012). O endotélio produz a endotelina 1 que pode ativar a fibrinólise por meio da liberação do tPA (do inglês *tecidual plasminogen activator*, ativador de plasminogênio tecidual) (RODRIGUES *et al.*, 2012; HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008).

O plasminogênio é convertido em plasmina por ativação intrínseca, como o FXIIa e calicreína, e ativação extrínseca, como tPA – uma serina-protease produzida pelas células endoteliais –, e uPA (*urokinase-type plasminogen activator*, ativador de plasminogênio tipo uroquinase) (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2012). Após a conversão, a plasmina degrada a fibrina, formando os produtos de degradação da fibrina (PDFs) e os dímeros D, assim, com o excesso de fibrina, o tPA converte o plasminogênio em plasmina, como mostra a Figura 10. Além disso, a estreptoquinase e o uPA são ativadores do plasminogênio (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008; HOFFBRAND, 2017).

Figura 10 - Sistema fibrinolítico



Fonte: HOFFBRAND, 2017

Outra via de ativação do plasminogênio ocorre pela ligação do uPA, produzido também pelas células endoteliais. Após a conversão do uPA em plasmina, as metaloproteinases da matriz (MMPs) serão ativadas, essas estão envolvidas na degradação da matriz extracelular e no remodelamento tecidual (RODRIGUES *et al.*, 2012; HOFFBRAND 2017).

A clivagem da fibrina pode ocorrer por proteínas inibidoras que atuam nos ativadores de plasminogênio, são os inibidores do ativador de plasminogênio 1 e 2 (PAI-1 e PAI-2), além das proteases α 2-antiplasmina e α 2-macroglobulina, que inativam a plasmina (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008).

4.6 Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI)

4.6.1 Epidemiologia da PTI

A PTI pode ser classificada de acordo com a faixa etária acometida, como infantil ou adulta, e quanto ao tempo de evolução, como aguda, acometendo principalmente crianças, ou crônica, acometendo principalmente adultos (BRASIL, 2013).

A PTI é uma das causas mais comuns de plaquetopenia em crianças, com uma incidência anual em torno de 3 a 8 casos a cada 100 mil crianças, com maior número de casos entre 2 e 5 anos de idade e com um predomínio no sexo masculino (BRASIL, 2013). Entre as crianças diagnosticadas com PTI aguda, a razão entre ambos os sexos também é quase igual, com 52% no sexo masculino e 48% no sexo feminino. Cerca de 40% de todos os pacientes diagnosticados com uma ou outra forma de PTI são crianças com menos de 10 anos de idade. Nos Estados Unidos, a prevalência anual é estimada em 5,3 casos a cada 100 mil entre as crianças, geralmente as crianças com PTI se recuperem (IMMUNE..., 2019).

A incidência da PTI aumenta com a idade, desse modo, entre os adultos de 30 a 60 anos diagnosticados com PTI crônica, existem mais casos envolvendo mulheres do que homens (IMMUNE..., 2019).

Dados de estudos epidemiológicos internacionais em adultos fornecem uma estimativa de incidência de 1,6 a 2,7 casos a cada 100 mil pessoas por ano, e uma prevalência de 9,5 a 23,6 casos a cada 100 mil pessoas, com predomínio no sexo

feminino (BRASIL, 2013). A incidência de trombocitopenia imune entre adultos nos Estados Unidos é estimada em 3,3 casos a cada 100 mil adultos por ano, já a prevalência é de 9,5 casos a cada 100 mil adultos por ano (IMMUNE..., 2019). Não há dados oficiais a respeito de sua incidência e prevalência em crianças e adultos na população brasileira (BRASIL, 2013). Outros dados demonstraram que a incidência de PTI é de aproximadamente 1,9 a 6,4 casos a cada 100 mil crianças por ano e 3,3 a 3,9 casos a cada 100 mil adultos por ano (SWINKELS *et al.*, 2018).

Alguns agentes infecciosos como o *Helicobacter pylori*, podem estar associados com a PTI e infecções específicas (SWINKELS *et al.*, 2018).

4.6.1.1 Epidemiologia PTI versus *Helicobacter pylori*

O *H. pylori* possui uma disseminação global, e sua prevalência varia conforme a região geográfica, sendo elevada na maioria dos países asiáticos (50% a 85%), na Itália e na América do Sul. Nos Estados Unidos e Canadá a estimativa é de 30%, já no Brasil é altamente prevalente, variando entre 65% e 80% dos adultos. No Japão a infecção pelo *H. pylori* é considerada um problema de saúde pública, sendo preconizado o tratamento em crianças e em adultos (NOVARET; PÓVOA; AQUINO, 2015). Na faixa etária infantil, a infecção pelo *H.pylori* é adquirida por meio de via de transmissão fecal-oral, por indivíduos infectados ou por contato indireto, como água contaminada. Fatores socioeconômicos, condições precárias de higiene e baixa escolaridade contribuem para a aumentar as taxas de transmissão (PENNA *et al.*, 2008).

A prevalência de *H. pylori* em pacientes com PTI crônica é variável e se estabelece de acordo com a região geográfica, sendo altamente prevalente nas Américas (30 a 90%) tanto na faixa etária infantil como adulta (NOVARET; PÓVOA; AQUINO, 2015).

Segundo estudos de Gasbarrini *et al.*, em 1998, evidenciaram que em pacientes com PTI e infectados com *H. pylori* que foram tratados para erradicar o *H. pylori*, a contagem plaquetária aumentou, enquanto a contagem de plaquetas permaneceu inalterada em pacientes com PTI e infectados com *H. pylori* que não receberam o tratamento (GASBARRINI *et al.*, 1998).

Segundo Kuwana, em 2014, fez uma pesquisa nacional no Japão envolveu 207 pacientes adultos infectados pelo *H. pylori* e com PTI. Nesse estudo, após a erradicação bem-sucedida de *H. pylori*, 63% dos pacientes alcançaram algum grau de recuperação plaquetária e, nesse mesmo grupo, 23% mostraram remissão completa aos 12 meses após a erradicação. Embora a maioria dos estudos iniciais tenham excluído pacientes com trombocitopenia grave com alto risco de sangramento, várias séries de casos relataram a eficácia da erradicação do *H. pylori*, mesmo em pacientes com PTI refratária, incluindo pacientes com trombocitopenia grave que resistiram a vários esquemas terapêuticos, incluindo esplenectomia. Embora a eficácia da terapia de erradicação do *H. pylori* em adultos com PTI tenha sido confirmada por revisões sistemáticas de alta qualidade, alguns estudos relataram pouca ou nenhuma resposta plaquetária após o tratamento com erradicação do *H. pylori* (KUWANA, 2014).

Estudos realizados por Jarque *et al.*, em 2001, e Ahn *et al.*, em 2006, observaram a recuperação plaquetária em apenas 13% e 7%, respectivamente, de pacientes adultos com PTI após erradicar o *H. pylori* com sucesso (JARQUE *et al.*, 2001; AHN *et al.*, 2006). Entretanto, Michel *et al.*, em 2002, não encontraram resposta plaquetária em 14 pacientes com PTI e infectados com *H. pylori*, mesmo após erradicar com sucesso o *H. pylori*. A terapia de erradicação do *H. pylori* em pacientes com PTI é explicada, em parte, por diferentes definições de resposta plaquetária, ou seja, o aumento plaquetário ou sem aumento. No entanto, as taxas de resposta diferem entre os 57,9% relatados por estudos no Japão e os 38,3% relatados por estudos de outros países (KUWANA, 2014; MICHEL *et al.*, 2002).

O curso clínico da PTI é bastante diferente em crianças em relação aos pacientes adultos, em geral, a prevalência de infecção por *H. pylori* é menor em crianças do que em adultos com PTI em uma determinada população. Há relatos de recuperação plaquetária após terapia de erradicação do *H. pylori* em crianças, sendo altamente variável e inconsistente. A PTI em crianças é geralmente uma forma aguda com recuperação espontânea em 6 meses, embora a trombocitopenia dure mais de 6 meses em cerca de 20% das crianças com PTI. Existem poucos estudos pediátricos avaliando o papel da infecção por *H. pylori* na PTI crônica em crianças. A prevalência de infecção por *H. pylori* em crianças com PTI crônica é geralmente baixa, no entanto, deve-se reconhecer que algumas crianças infectadas com *H. pylori* podem se recuperar se a bactéria for eliminada com sucesso. A maior prevalência foi relatada

em um estudo realizado em Taiwan, que mostrou uma taxa de infecção de 41% das crianças, e com o tratamento, a contagem de plaquetas aumentou em 5 de 9 crianças infectadas com *H. pylori* associada a PTI após terapia de erradicação (RAJANTIE; KLEMOLA, 2003; KUWANA, 2014).

Estudos realizados na Holanda, na Itália e no Irã mostram que a contagem de plaquetas aumentou em todas as crianças infectadas com *H. pylori* após o tratamento de erradicação, embora o número de indivíduos analisados tenha sido muito pequeno (3, 8 e 5, respectivamente). No entanto, outros estudos realizados na Turquia, Itália, Irã e Tailândia mostraram que nenhum dos pacientes submetidos ao tratamento para erradicar o *H. pylori* respondeu a esse regime. Um estudo italiano, que teve o maior número de pacientes, mostrou que 13 das 33 crianças com infecção por *H. pylori* responderam ao tratamento de erradicação. Estes resultados contraditórios podem ser devido ao pequeno número de crianças infectadas por *H. pylori* com PTI (KUWANA, 2014).

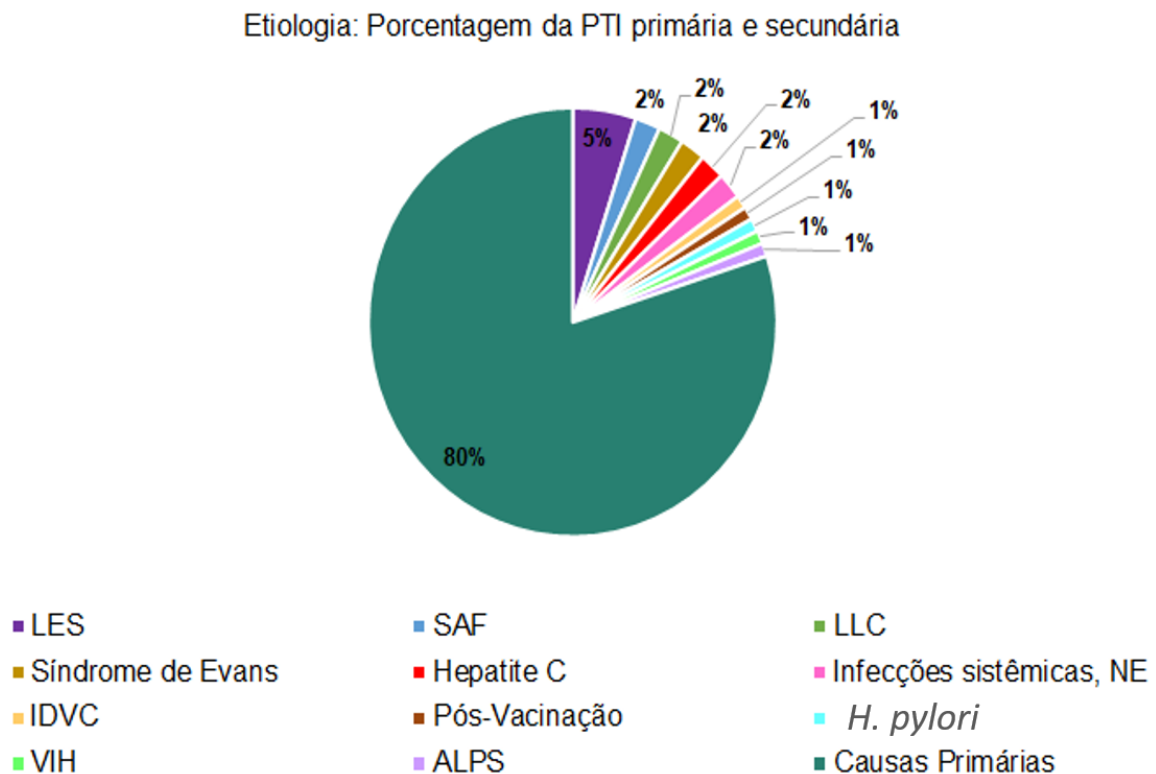
Uma revisão sistemática recente demonstrou uma correlação em pacientes com PTI entre a prevalência de infecção por *H. pylori* e as taxas de resposta plaquetária a terapia de erradicação (TAKAHASHI *et al.*, 2004; KUWANA, 2014; SUZUKI; SHIOTA; YAMAOKA, 2012). A erradicação da infecção parece corrigir completamente a PTI em lugares onde a prevalência de *H. pylori* é alto (por exemplo, Itália e Japão), mas não no Estados Unidos, onde a prevalência é baixa. As respostas diferentes podem ser devido não apenas as diferenças de prevalência, mas para diferentes genótipos de *H. pylori*, na qual a maioria das cepas de *H. pylori* no Japão expressam o gene CagA, tendo a maior prevalência de cepas CagA-positivas, sendo que essas cepas possuem um papel importante na patogênese da PTI associado ao *H. pylori*, enquanto outros países, como Estados Unidos, essas cepas têm uma menor prevalência. A intercorrência observada na eficácia do tratamento do *H. pylori* pode se justificar por meio da variabilidade entre as cepas, já que diferentes cepas de *H. pylori* expressam diversos fatores de virulência, causando alterações patológicas na histologia do tecido e aumento da inflamação local (FRYDMAN *et al.*, 2015).

Assim, é extremamente importante a investigação do *H. pylori* em pacientes com PTI (NOVARET; PÓVOA; AQUINO, 2015).

4.6.2 Etiologia

A PTI pode ser primária (80%), como uma doença autoimune devido a mecanismos imunológicos específicos, ocorrendo na ausência de outras doenças; ou a PTI pode ser secundária, que pode ocorrer com infecções (por exemplo, *H. pylori*, vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite C), malignidade (por exemplo, adenocarcinoma e linfoma), imunodeficiência variável comum e doenças autoimunes (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, hepatite autoimune e doença da tireoide), como mostra a Figura 11 (BRASIL, 2013; VAILLANT; GUPTA, 2019; CINES *et al.*, 2009).

Figura 11 - Porcentagem da PTI primária e secundária



Fonte: Adaptado de CINES *et al.*, 2009

Nota: LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico; SAF - Síndrome anti-fosfolípídico; LLC - Leucemia linfocítica crônica; IDVC - Imunodeficiência variável comum; ALPS - Síndrome linfoproliferativo autoimune; VIH - Vírus da imunodeficiência humana; NE – Não especificadas.

Desse modo, há uma formação de anticorpos antiplaquetários levando à destruição de plaquetas. Os medicamentos também podem causar trombocitopenia autoimune, por exemplo, acetazolamida, aspirina, ácido aminossalicílico, carbamazepina, cefalotina, digitoxina, fenitoína, meprobamato, metildopa, quinidina, rifampicina e sulfametazina (VAILLANT; GUPTA, 2019).

4.6.3 Fisiopatologia da PTI

A púrpura trombocitopênica idiopática ou imune é uma doença autoimune órgão-específica, na qual as plaquetas e seus precursores são alvos de um sistema imunológico comprometido (PERERA; GARRIDO, 2016). É uma doença hematológica adquirida, geralmente benigna, podendo ser classificada em PTI aguda ou crônica (BRASIL, 2013).

Fisiologicamente, a quantidade de plaquetas total na circulação é regulada por meio do controle entre a produção das células na medula óssea e a remoção das células da circulação pelo SRE (FUNCK *et al.*, 2018). A PTI é caracterizada por mecanismos de autoimunidade (autoimunização), ocorrendo uma diminuição do número de plaquetas como consequência da aceleração da sua destruição, além de quadros de sangramentos leve a moderados limitados na pele e mucosas (VITOR; SCHWARTZ; FRANCA, 2015). Essa autoimunização acontece com as plaquetas revestidas com anticorpos, sendo reconhecidas pelas células apresentadoras de antígenos (macrófagos ou células dendríticas) por meio de receptores Fc γ (receptor para a parte Fc da imunoglobulina) e são internalizadas e degradadas. As células apresentadoras de antígeno, por meio do MHC de classe II apresentam novos peptídeos de epítomos diferentes de glicoproteínas plaquetárias para os linfócitos T, sendo que esse, por meio da ligação CD40 e CD40L se liga ao linfócito B. Os antígenos plaquetários presentes nas GPIIb/IIIa, GPIb/IX/V e GPIa/IIa das plaquetas são opsonizados pelo autoanticorpo IgG e esse complexo antígeno *versus* anticorpos é reconhecido pelos macrófagos presentes no SRE, no fígado e, principalmente no baço (VITOR; SCHWARTZ; FRANCA, 2015).

Os linfócitos TCD8⁺ (T citotóxicos) também podem interferir na resposta antiplaquetária levando à trombocitopenia. Os linfócitos regulatórios (Treg) são importantes para garantir a tolerância imunológica reduzindo o desenvolvimento da PTI. Além disso, os linfócitos B e o receptor Fc γ também estão envolvidos na fisiopatologia da PTI (SWINKELS *et al.*, 2018).

4.6.3.1 Sistema imunológico na PTI

Pacientes com PTI possuem especificidades de anticorpos além das glicoproteínas de superfície clássica, assim, as plaquetas podem sofrer degradação

por células apresentadoras de antígenos seguido por antígeno com apresentação para linfócitos T. Outros mecanismos podem estar envolvidos também, como a reatividade antigênica cruzada (mimetismo) e os defeitos na eliminação de clones auto reativos de linfócitos B, favorecendo a produção de autoanticorpos. Certas especificidades de anticorpos podem induzir a depuração e apoptose de plaquetas, como por exemplo, os anticorpos anti-GPIb induzem uma destruição das plaquetas aumentando a liberação de CD62P, fosfatidilserina e o agrupamento dos receptores GPIb (ZUFFEREY; KAPUR; SEMPLE, 2017).

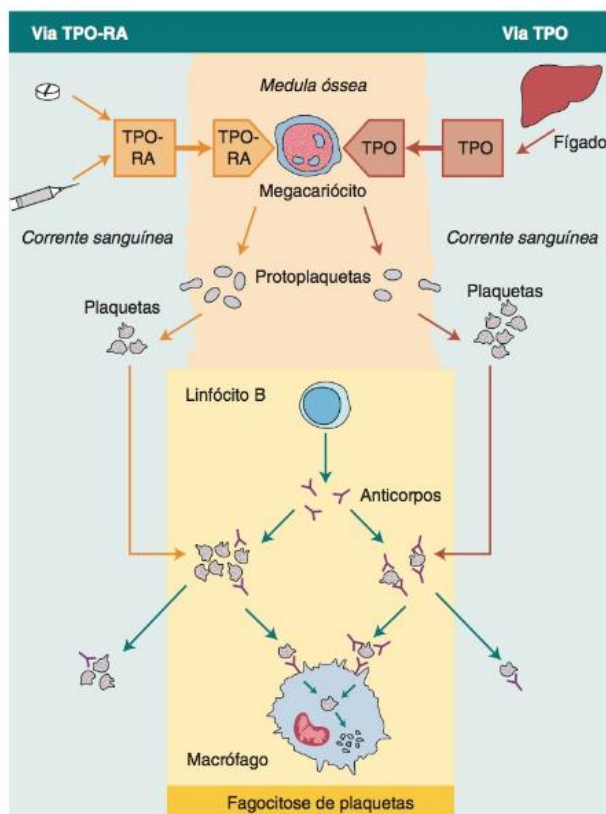
A primeira evidência em 1950, segundo experimentos de Harrington, as destruições de plaquetas na PTI é por um fator derivado do plasma, identificando-os como anticorpos anti-plaquetas, sendo os alvos principais GPIIb/IIIa e GPIb/IX/V, e menos comumente a GPIa/IIa, GPIV ou GPVI (STASI, 2011; AUDIA *et al.*, 2017). Posteriormente, foi demonstrado por Shulman *et al.*, em 2006, que os anticorpos anti-plaquetas, causador de trombocitopenia, poderia ser adsorvido pelas plaquetas e que esse fator estava presente na fração de plasma de uma imunoglobulina, identificada como IgG, levando à hipótese de que o fator antiplaquetário era um anticorpo (SHULMAN; MARDER; WEINRACH, 2006; ABADI; YARCHOVSKY-DOLBERG; ELLIS, 2014).

Estes anticorpos antiplaquetários participam da destruição de plaquetas, assim, a opsonização das plaquetas facilita a ligação pelos macrófagos se ligando ao FcγR, presente em sua superfície do SRE, ocorrendo fagocitose e a degradação fagocitária no baço e fígado. Além disso, esses anticorpos antiplaquetários também medeiam a citotoxicidade dependente de complemento, já que a deposição e ativação do complemento na membrana plaquetária leva a sua lise. (PERERA; GARRIDO, 2016; AUDIA *et al.*, 2017; ZUFFEREY; KAPUR; SEMPLE, 2017).

A origem dos linfócitos B auto reativos pode ser devido a vários fatores, como por exemplo, motivados pelo mimetismo molecular entre o exterior e as auto moléculas, alguns agentes infecciosos com estruturas geralmente de natureza proteica e semelhantes às do hospedeiro que podem desenvolver auto reatividade (PERERA; GARRIDO, 2016). Os linfócitos B mostraram estar aumentadas na polpa vermelha dos baços de pacientes com PTI e parecem ter taxas proliferativas mais altas nessas áreas esplênicas (ZUFFEREY; KAPUR; SEMPLE, 2017).

Um estudo demonstrou que pacientes com PTI apresentam comprometimento de linfócitos B, levando à produção de anticorpos patogênicos. Estes anticorpos, por meio da opsonização plaquetária, desencadeiam a destruição de plaquetas no baço e no fígado, bem como a megacariopoese defeituosa, como mostra a Figura 12 (ZUFFEREY; KAPUR; SEMPLE, 2017; HOFFBRAND, 2017).

Figura 12 - Patogênese da trombocitopenia na púrpura trombocitopênica idiopática

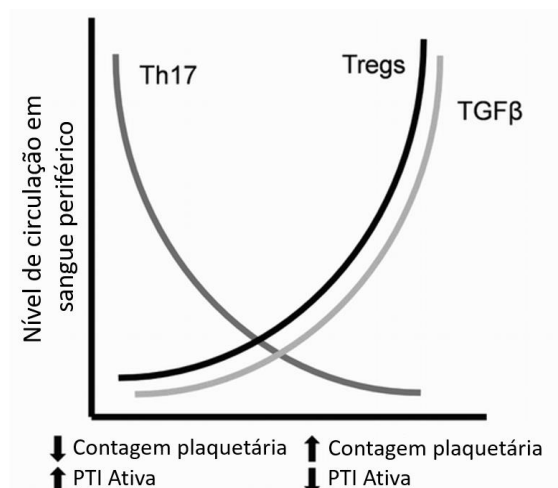


Fonte: HOFFBRAND, 2017

Nota: São mostradas as ações da trombopoetina (TPO) e dos agonistas do receptor de trombopoetina (TPO-RA) (trombomiméticos). A PTI pode ser causada por drogas, como por exemplo a administração de trombomiméticos, ou doença de base, como, por exemplo, o *H. pylori*. Após a trombocitopoese, as plaquetas vão em direção a circulação sanguínea e são reconhecidas por anticorpos antiplaquetários produzidos pelo linfócito B. Desse modo, essas plaquetas são fagocitadas pelos macrófagos.

Os linfócitos T em pacientes com PTI incluem maior reatividade de linfócitos T auxiliares contra plaquetas e padrões de ativação Th1, até o momento houve alterações desses linfócitos nos pacientes com PTI, como mostra a Figura 13 (ZUFFEREY; KAPUR; SEMPLE, 2017; PERERA; GARRIDO, 2016).

Figura 13 - Alterações nos linfócitos T



Fonte: Adaptado de PERERA; GARRIDO, 2016

Nota: Na PTI ativa há aumento dos linfócitos Th17 e diminuição dos níveis de Treg, que liberam menor quantidade de citocina anti-inflamatória TGF- β para o sangue.

O envolvimento de linfócitos T na patogênese da PTI tem sido conhecida há muitos anos. A polarização Th1 foi demonstrada pelo aumento de IFN- γ e IL-2 no soro em pacientes com PTI. Um decréscimo na polarização de Th2 também está implicado, de modo que a razão Th1/Th2 de linfócitos T na circulação e no baço está aumentada. Observa-se também o aumento da polarização Th1 nos linfócitos TCD4+ esplênicos está associada a um aumento dos linfócitos TCD8+ (Tc1) nesses pacientes (AUDIA *et al.*, 2017). Desse modo, pacientes com PTI ativa têm um desequilíbrio na resposta Th1/Th2 (PERERA; GARRIDO, 2016).

Os pacientes com PTI apresentam níveis de Treg diminuídos, que se normalizam após uma resposta a diferentes terapias. A relação Treg/Th17 se correlaciona com a atividade da doença, e os níveis de Treg, IL-10, e TGF- β estão associados com as contagens de plaquetas baixas (PERERA; GARRIDO, 2016).

Além das Tregs que são afetadas na PTI, os linfócitos TCD4+ também se mostraram afetados em pacientes com PTI crônica, resultando em aumento da secreção de IL-2 por meio de um mecanismo envolvendo a apresentação de GPIIb/IIIa nas plaquetas e a estimulação de linfócito Th0 (ZUFFEREY; KAPUR; SEMPLE, 2017).

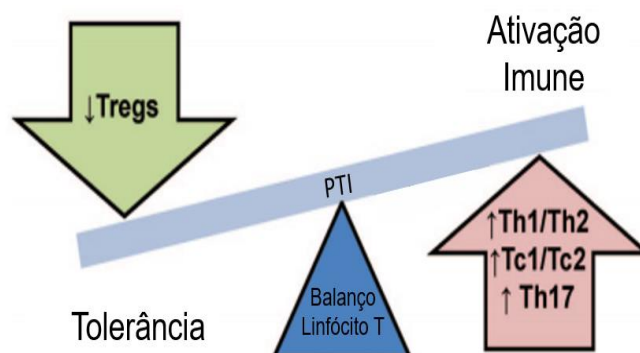
Na PTI há um aumento de linfócitos Th17, que secretam IL-17 e IL-22, embora nem todos os estudos replicaram essas descobertas. Na PTI, estudos mostraram o aumento da IL-17 durante a doença ativa em crianças e adultos (PERERA; GARRIDO,

2016). Segundo Zhang *et al.*, em 2009, relataram que os linfócitos Th17 e suas citocinas associadas, IL-6 e TGF- β , estavam significativamente super reguladas em pacientes com PTI, que podem, em associação com o comprometimento de Treg, promover uma resposta imune mediada por Th1, desencadeando a doença. O Th17, diferencia-se dos linfócitos TCD4+ na presença de IL-6 e TGF- β , e a secreção de IL-17 estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e IFN- γ , levando à produção de anticorpos antiplaquetários em pacientes com PTI (ZHANG *et al.*, 2009; ZUFFEREY; KAPUR; SEMPLE, 2017).

O envolvimento dos linfócitos TCD8+ na patogênese da PTI está bem estabelecido. Os linfócitos T citotóxicos atuam na destruição periférica das plaquetas por meio de fagocitose e indução da apoptose, assim, a produção de plaquetas é reduzida, prejudicando sua produção na medula óssea. *In vivo*, o recrutamento de linfócitos T para a medula óssea é aumentado em pacientes com PTI. Associado com a ativação de linfócitos TCD8+, os níveis plasmáticos de granzima B estão aumentados em alguns pacientes com PTI (AUDIA *et al.*, 2017). Em relação ao comprometimento dos linfócitos TCD8+ (Tc1), similar ao observado com linfócitos TCD4+ (Tc2), a razão Tc1/Tc2 está aumentada no sangue e no baço (AUDIA *et al.*, 2017; SWINKELS *et al.*, 2018).

Em resumo, os linfócitos T também desempenham um papel crucial no PTI. De fato, os linfócitos constituem os mecanismos celulares da patogênese da PTI, ou seja, com a PTI ativa no paciente, os níveis das razões Th1/Th2 e Tc1/Tc2 estão aumentados, além do Th17, e ocorre a diminuição dos níveis de Tregs, como mostra a Figura 14 (ZUFFEREY; KAPUR; SEMPLE, 2017; JOHNSEN, 2012).

Figura 14 - Mudanças dos linfócitos T durante a PTI



Fonte: Adaptado de JOHNSEN, 2012

4.6.3.2 PTI versus *Helicobacter pylori*

4.6.3.2.1 *Helicobacter pylori*

A bactéria *H. pylori* é um bacilo gram-negativo, de forma curva ou espiralar, cuja extensão varia de 0,5 a 1µm de largura e 2,5 a 5µm de comprimento. Possui um genoma circular indicando que o microrganismo possui muitas sequencias gênicas, sendo que a ilha de patogenicidade (PAI, do inglês *pathogenicity island*) gênica são elementos genéticos que codificam os fatores de virulência e seu principal marcador é o fator de virulência CagA, possui um sistema bem desenvolvido pela motilidade, homeostase do ferro e para restrição e modificação do DNA, incluindo as que codificam a urease, o flagelo, fator de virulência da citotoxina vacuolizante A (VacA) e o CagA, os quais são considerados importantes fatores de virulência (GUIMARÃES; CORVELO; BARILE, 2008).

Essa bactéria infecta a mucosa do estômago, tendo afinidade pelas células mucíparas gástricas e isso se deve à composição neutra do muco gástrico, provocando afecções localizadas de gravidade variável, tais como gastrite, úlceras pépticas e câncer de estômago (BARBOSA; SCHINONNI, 2011). Embora o *H. pylori* não invada o epitélio gástrico, ele pode induzir a secreção de mediadores inflamatórios solúveis e a apoptose celular no hospedeiro, levando à inflamação local no epitélio e nas camadas subepiteliais. Foi relatado que os componentes liberados de *H. pylori* são responsáveis pela ativação de macrófagos e células dendríticas (WU *et al.*, 2012; KUWANA, 2014).

A patogênese do *H. pylori* pode provocar uma resposta plaquetária autoimune de maneira cruzada por meio de um mimetismo molecular aos antígenos, como no caso do fator de virulência CagA, que se correlaciona com a incidência de PTI e *H. pylori* (JOHNSEN, 2012; CINES *et al.*, 2009). Tornou-se claro que a PTI associado ao *H. pylori* é um subconjunto na qual está ativamente envolvida no processo patogênico. Em pacientes com *H. pylori* associado a PTI, a erradicação do *H. pylori* aumenta a contagem de plaquetas em paralelo com uma supressão da produção de autoanticorpos anti-plaquetas, resultando na remissão ou mesmo na cura da doença em muitos pacientes (KUWANA, 2014).

4.6.3.2.2 Fisiopatologia da PTI *versus Helicobacter pylori*

No caso da PTI estar atrelada a infecção por *Helicobacter pylori*, várias hipóteses foram propostas em relação ao mecanismo pelo qual *H. pylori* induz o desenvolvimento de PTI, podendo ser de acordo com a sua prevalência, diferente genótipos e fatores de virulência. Uma teoria é que são produzidos anticorpos reativos cruzados que reagem com os componentes de *H. pylori* e com os antígenos da superfície plaquetária por mimetismo molecular (KUWANA, 2014).

Segundo Michel *et al.*, em 2002, investigaram o mimetismo molecular em pacientes com PTI infectados pelo *H. pylori* e descobriram que os eluatos de plaquetas com capacidade de reagir com GPIIb/IIIa ou GPIb falharam em reconhecer antígenos de *H. pylori*, concluindo que a PTI não poderia ser causada pela *H. pylori* (MICHEL *et al.*, 2002; KUWANA, 2014).

Entretanto, segundo Takahashi *et al.*, em 2004, relataram que apenas os anticorpos de pacientes infectados por *H. pylori* e com PTI, reconheceram o CagA. Embora seja ainda incerto, vários estudos sugerem que o CagA estimula o desenvolvimento de anticorpos anti-CagA, reagindo de maneira cruzada, promovendo agregação plaquetária via formação do complexo imune e aumento das taxas de depuração plaquetária, com antígenos de superfície plaquetária, resultando em trombocitopenia. Uma explicação para esse achado é a possibilidade de mimetismo molecular entre CagA e os antígenos de glicoproteínas da superfície plaquetária (TAKAHASHI *et al.*, 2004; KUWANA, 2014; KIM *et al.*, 2018).

Segundo Frydman *et al.*, em 2015, as cepas de *H. pylori* que são positivas (CagA+) para PAI (CagA+ PAI), são mais virulentas que as cepas de CagA PAI negativas (CagA- PAI) (FRYDMAN *et al.*, 2015). Para uma possível explicação desse mimetismo molecular, o *Helicobacter pylori* injeta CagA nas células epiteliais gástricas do hospedeiro, esse fator de virulência sofre fosforilação intracelular alterando o metabolismo dessas células, assim, serão liberados as IL-8 que funciona como fator quimiotático para neutrófilos, macrófagos e células dendríticas. As células dendríticas reconhecem essa bactéria pelo TLR (do inglês *toll-like receptors*; receptores *toll-like*), facilitando a interação entre as células dendríticas e os antígenos bacterianos, havendo o reconhecimento desses antígenos via MHC de classe II com os linfócitos T, assim, por meio da ligação CD40 e CD40L entre linfócito T e B terá amplificação da

resposta com a expressão dos anticorpos específicos, sendo uma específica para CagA e outra para uma imitação molecular das glicoproteínas da superfície plaquetária. Essa amplificação é reconhecida e sofre replicação dentro dos gânglios linfáticos do hospedeiro. Esses anticorpos anti-glicoproteínas são liberados no sistema circulatório, resultando em trombocitopenia mediada por imunidade secundária. O aumento da depuração plaquetária é resultado do reconhecimento de antígeno antiplaquetário no SRE, aumentando a formação de complexos imunes e diminuindo a produção de plaquetas na medula óssea (FRYDMAN *et al.*, 2015).

A resposta imunitária do hospedeiro é uns dos mecanismos que favorecem a patogênese da PTI associada ao *H. pylori*. A resposta imune adaptativa é responsável pela produção de anticorpos específicos para antígenos que reagem de maneira cruzada com as glicoproteínas da superfície plaquetária. O aumento da ativação das plaquetas por meio do *H. pylori* associado ao fvW interage com a superfície de plaquetas (GPIb) com agregação subsequente de IgG, e ocorre conjuntamente a indução da expansão de linfócitos B sintetizando autoanticorpos reativo de plaquetas (FRYDMAN *et al.*, 2015). Assim, os antígenos de *H. pylori* induzem uma resposta mediada pelos linfócitos T e B, ocorrendo conseqüentemente a produção de anticorpos específicos para o *H. pylori* o que pode resultar em uma possível PTI (FRYDMAN *et al.*, 2015; JOHNSEN, 2012; CINES *et al.*, 2009).

Segundo Wu *et al.*, em 2012, pode ocorrer uma alteração do equilíbrio imunológico por meio de um *feedback* negativo dos FcγRIIB (receptor inibidor) nos monócitos, demonstrando o aumento da atividade fagocítica e diminuição da regulação negativa desses receptores nos monócitos, consistente com um fenótipo de opsonização acelerada que retorna ao normal com tratamento bem-sucedido. Um estudo na China, em 2012, confirmou que a expressão de FcγRIIB em monócitos circulantes é regulada negativamente em pacientes com PTI infectados por *H. pylori*, alterando o balanço do receptor Fcγ dos monócitos/macrófagos em favor da ativação desses receptores. Esses achados indicam que a recuperação plaquetária após a erradicação *H. pylori* em pacientes com PTI é mediada, pelo menos em parte, por meio de uma alteração no equilíbrio do receptor Fcγ em relação ao inibidor FcγRIIB. Os eventos moleculares que induzem essa alteração nas propriedades de monócitos/macrófagos não são claros (WU *et al.*, 2012; KUWANA, 2014).

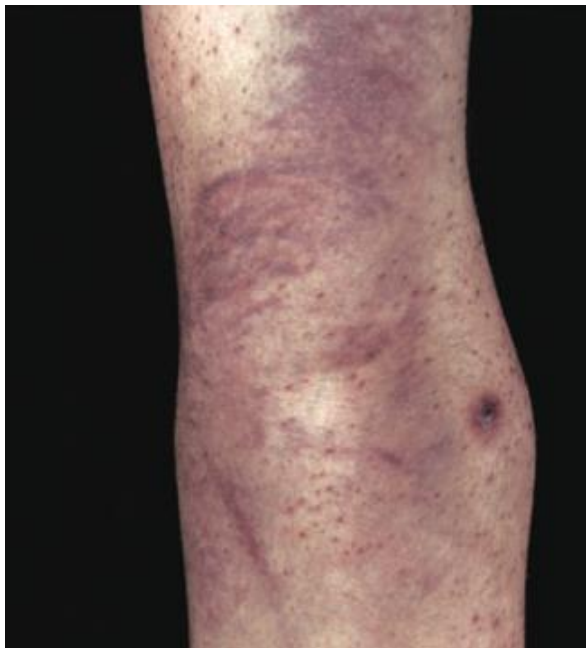
No hospedeiro humano, fatores genéticos nos padrões alélicos e uma combinação de fatores intrínsecos do hospedeiro, como o tipo Lewis (um grupo sanguíneo de carboidratos sistema antigênico) - incluindo suscetibilidade à própria infecção (variação de antígenos Lewis, sendo os fenótipos Le^a e Le^b mais associados, na superfície da mucosa do hospedeiro) - ou HLA classe II - variação na capacidade do hospedeiro para apresentar peptídeos bacterianos ao sistema imunológico (variação no HLA do paciente). Esses fatores podem explicar em parte a capacidade de mimetismo molecular e as diferenças geográficas na prevalência e sucessos de tratamento de PTI associado ao *H. pylori* (JOHNSEN, 2012; CINES *et al.*, 2009).

Além da *H. pylori* estar associada a PTI, foi relato que algumas cepas de *H. pylori* podem induzir agregação plaquetária, catalisando a formação de fibrinogênio em fibrina, e a expressão plaquetária de fosfatidilserina (JOHNSEN, 2012; CINES *et al.*, 2009). Segundo Frydman *et al.*, em 2015, além de propor uma hipótese de mimetismo molecular, eles observam que o aumento da ativação plaquetária pode ocorrer devido a ligação do fator de virulência VacA à multimerina 1, uma proteína que carrega o FV plaquetário, permitindo que o fvW atue na adesão e agregação plaquetária na hemostasia secundária (FRYDMAN *et al.*, 2015).

4.6.4 Diagnóstico clínico e laboratorial da PTI

4.6.4.1 Diagnóstico clínico

A apresentação clínica típica de pacientes com PTI são sintomas e sinais de hemorragias superficiais mucocutâneas, incluindo petéquias (Figura 15), equimoses e hemorragias das mucosas, incluindo epistaxis, gengivorragias e, em mulheres, menometrorragias. A hemorragia é a manifestação clínica mais comum na PTI, ocorrendo mais comumente em adultos (THOTA *et al.*, 2012). A PTI crônica tende a recidivar e a regredir de forma espontânea, dificultando a previsão da evolução da doença. Os casos assintomáticos são descobertos em hemogramas de rotina. Já o baço não é palpável, apenas se houver doença associada que cause esplenomegalia (HOFFBRAND, 2017).

Figura 15 - Petéquias

Fonte: HOFFBRAND, 2017

Entre crianças e adolescentes, a apresentação clínica típica é a ocorrência de sangramentos. Frequentemente, há história de processo infeccioso nas semanas anteriores ao início do quadro. Os sangramentos incluem petéquias, equimoses, sangramento mucoso (gengival, nasal, do trato urinário e digestivo). O sangramento intracraniano é uma complicação grave e potencialmente fatal, sendo raro em crianças. A maioria das crianças acometidas (cerca de 70%) apresenta a forma aguda e autolimitada da doença, definida como a recuperação das contagens de plaquetas (acima de $150.000/\text{mm}^3$) em até 6 meses, mesmo na ausência de tratamento específico (BRASIL, 2013).

Na população adulta, ao contrário, as remissões espontâneas são infrequentes, ocorrendo em menos de 10% dos casos. A apresentação clínica se caracteriza por sangramento na presença de plaquetopenia, sendo as mais comuns petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia e menorragia. Sangramentos do trato gastrointestinal e geniturinário são pouco frequentes, e o sangramento intracraniano é raro (BRASIL, 2013).

A realização, com base em uma história clínica pessoal e familiar e do exame físico completo é essencial. Na presença de alterações do organismo como febre, dores osteoarticulares, dimorfismos esqueléticos ou de tecidos moles, adenopatias ou

exantema não petequisal, bem como de uma história familiar de trombocitopenia ou hemorragia fácil para traumatismos ligeiros, ou uma doença de base, deverá ser realizado um estudo adicional, como, por exemplo, o exame de medula óssea ou o diagnóstico da doença de base (NEUNERT *et al.*, 2011; THOTA, 2012).

Há escalas para avaliar e quantificar a ocorrência de hemorragia na PTI, desse modo, a escala mais utilizada tem sido a apresentada em 1981 pela OMS (Organização Mundial de Saúde), baseada na apreciação do clínico das manifestações hemorrágicas. Neste sistema, a hemorragia foi classificada numa escala graduada entre 0 (ausência de hemorragia), 1 (presença de petéquias), 2 (presença de hemorragia ligeira), 3 (hemorragia moderada) e 4 (hemorragia fatal), como mostra a Tabela 2 (RODEGHIERO *et al.*, 2013).

Tabela 2 - Classificação das manifestações hemorrágicas ao diagnóstico e durante a avaliação do paciente, apresentando o grau de cada tipo de hemorragia em função da pior manifestação hemorrágica

Grau de Hemorragia	0	1	2	3	4
Petéquia (não incluindo as petéquias induzidas por terapêutica corticosteroide ou petéquias purpúricas senis)	Ausente.	Número igual ou inferior a 10 petéquias numa área do tamanho de uma palma de uma mão do doente.	Número superior a 10 petéquias numa área do tamanho de uma palma de uma mão do doente, ou mais de 5 petéquias em 2 ou mais palmos em, pelo menos, 2 áreas do corpo, em que uma das áreas se localiza acima e outra abaixo da cintura.	Número superior a 50 petéquias, se dispersas acima e abaixo da cintura.	

Grau de Hemorragia	0	1	2	3	4
Equimoses	Equimoses ausentes ou em número superior a 2 equimoses, espontâneas ou desproporcionais à gravidade do trauma na mesma área do corpo, sendo que a área é inferior a um palmo da mão do doente.	3 ou mais equimoses, espontâneas ou desproporcionais à gravidade do trauma, presentes na mesma área corporal ou pelo menos 2 equimoses, espontâneas ou desproporcionais à gravidade do trauma, em 2 áreas diferentes do corpo, inferiores a um palmo do doente; ou qualquer número ou tamanho se relatado pelo doente.	Entre 1 a 5 equimoses, espontâneas ou desproporcionais à gravidade do trauma, de tamanho superior a um palmo do doente, ou ausência de outras equimoses de tamanho inferior.	Número superior a 5 equimoses, espontâneas ou desproporcionais à gravidade do trauma, de tamanho superior a um palmo da mão do doente.	

Grau de Hemorragia	0	1	2	3	4
Hematoma subcutâneo	Ausência.	1 Hematoma de tamanho inferior a um palmo da mão do doente ou qualquer número ou tamanho, caso relatado pelo doente.	2 Hematomas espontâneos de tamanho inferior a um palmo da mão do doente ou 2 hematomas desproporcionais ao trauma de tamanho inferior a um palmo do doente.	Mais de 2 hematomas espontâneos de tamanho inferior a um palmo da mão do doente ou 1 de tamanho superior ou Mais de 2 hematomas desproporcionais ao trauma de tamanho inferior a um palmo da mão do doente ou 1 de tamanho superior.	

Fonte: Adaptado de RODEGHIERO *et al.*, 2013

4.6.4.2 Diagnóstico laboratorial

Atualmente, não há outros critérios de diagnósticos clínicos ou laboratoriais patognomônicos ou típicos para PTI, além do diagnóstico de exclusão. Assim, o reconhecimento imediato de causas alternativas de trombocitopenia é muitas vezes crucial para o encaminhamento do paciente, devido à gravidade e morbimortalidade de alguns diagnósticos diferenciais, como as síndromes de falência medular (incluindo as leucemias agudas), as trombocitopenias de consumo (incluindo a coagulação intravascular disseminada e a púrpura trombocitopênica trombótica) e a trombocitopenia induzida por heparina (NEUNERT *et al.*, 2011).

O hemograma completo e esfregaço de sangue periférico são essenciais, identificando com rigor possíveis comorbidades associadas as prováveis causas secundárias, sendo que o nível normal da contagem plaquetária em adultos é de 150 a $400 \times 10^3/\text{mm}^3$, e em crianças 150 a $450 \times 10^3/\text{mm}^3$. As causas mais comuns de uma baixa contagem de plaquetas no sangue, na ausência de outras doenças hematológicas são, efetivamente, a PTI, a trombocitopenia associada a fármacos e a trombocitopenia gestacional (NEUNERT *et al.*, 2011; BRASIL, 2013).

Para o diagnóstico laboratorial da PTI, a contagem de plaquetas geralmente está em 10 a $100 \times 10^3/\text{mm}^3$, e o volume plaquetário médio (VPM) um pouco aumentado; A hemoglobina e o leucograma estão normais; A distensão sanguínea mostra a diminuição do número de plaquetas, a presença de plaquetas grandes e não há alterações nas demais séries; A medula óssea mostra número normal ou aumentado de megacariócitos; Testes sensíveis são capazes de demonstrar a presença de anticorpos específicos anti-glicoproteínas GPIIb/IIIa ou GPIb na superfície das plaquetas ou no soro, e a dosagem de IgG associada as plaquetas é menos específica, vale ressaltar que as pesquisas de anticorpos não são difundidas na prática clínica. Além disso, deve haver ausência de outras condições clínicas que cursam com trombocitopenia, como infecções, doenças autoimunes, neoplasias, efeito adverso de medicamentos, entre outras. A realização de análises clínicas para quantificação dos níveis de trombopoetina, pesquisa de anticorpos antiplaquetários, anti-fosfolipídicos e anti-nucleares, e quantificação de imunoglobulinas séricas no contexto de uma investigação de imunodeficiência comum variável, podem ser realizados no estudo de crianças e adolescentes, mas não rotineiramente (HOFFBRAND, 2017; BRASIL, 2013).

Deve-se avaliar a medula óssea (biópsia e aspirado) sempre que houver suspeita de neoplasias ou mielodisplasia como causa de plaquetopenia e quando houver anemia ou leucopenia associadas a plaquetopenia. A PTI é considerada persistente ou aguda quando houver plaquetopenia 3 a 12 meses após o diagnóstico, e crônica quando persiste por mais de 12 meses (BRASIL, 2013). Essa avaliação medular óssea não está recomendada independentemente da idade, porém, torna-se indicada em casos de suspeita de PTI com outras alterações no hemograma completo ou no esfregaço de sangue periférico e na ausência de resposta à terapia adequada. Sendo que a característica principal do mielograma na PTI, mas não exclusiva, é a

elevada contagem de megacariócitos, e que podem apresentar características atípicas. Estes achados podem estar presentes em qualquer destruição plaquetária periférica, mas visto que este não é um diagnóstico exclusivo da PTI, torna-se este exame pouco útil (NEUNERT *et al.*, 2011).

4.6.4.3 Diagnóstico da PTI versus *Helicobacter pylori*

Para o diagnóstico da PTI secundária, a realização de testes de pesquisa do *H. pylori* em crianças e adolescentes com PTI crônica não é recomendada por rotina, sendo reservada para doentes com suspeita da infecção, mas a infecção ativa é diagnosticada usando o teste respiratório com ¹³C-uréia, encontrando antígeno nas fezes ou com biópsia gástrica. O teste de anticorpos é insensível e não prova infecção ativa, e pode ocorrer falsos positivos após a administração da IVIG (NEUNERT *et al.*, 2011; THOTA, 2012).

Em comparação com a PTI, os métodos de diagnóstico não invasivos para a detecção dessa bactéria devem ser preconizados principalmente em populações com alta incidência de *H. pylori* (CINES *et al.*, 2009).

4.6.5 Tratamento da PTI

O objetivo do tratamento de PTI deve ser a manutenção da contagem de plaquetas acima do nível no qual ocorrem equimoses ou sangramento espontâneo, com um mínimo de intervenção (evitar o sangramento), em geral, com uma contagem de plaquetas acima de $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ (HOFFBRAND, 2017). Os tratamentos mais tradicionais são os corticosteroides e imunoglobulinas. Contudo, esses tratamentos nem sempre são tão eficazes podendo se complicar devido aos efeitos adversos, assim, os tratamentos de segunda linha são utilizados (MAROUN *et al.*, 2014; JOHNSEN, 2012).

4.6.5.1 Corticosteroides

Os corticosteroides constituem o padrão inicial de tratamento, devido à sua eficácia, baixo custo e conveniência de uso. De acordo com o Relatório do Consenso Internacional em 2010, sobre investigação da PTI, a administração de prednisolona, dexametasona ou metilprednisolona são os principais tratamentos de primeira linha. Seu mecanismo de ação é aumentar a atividade da proteína lipocortina, que se liga

na fosfolipase A-2 inibindo-a, além disso, também possui uma ação imunossupressora devido a diminuição das citocinas. Um a quatro ciclos de dexametasona (40 mg/dia) é o melhor método como tratamento, tendo uma taxa de resposta de 50 a 80% em pacientes adultos recém diagnosticados com PTI (FUNCK *et al.*, 2018).

A prednisona oral, 1 mg/kg/dia em doses graduais por 4 a 6 semanas, é o regime inicial mais comum em adultos, já em indivíduos que respondem mal a esse tratamento, a dose é diminuída mais lentamente, e outros tipos de tratamentos, como imunossupressores ou esplenectomia, passam a ser considerados. 80% dos pacientes entram em remissão com tratamento com corticosteroides em doses terapêuticas. No entanto, na maioria dos pacientes, a contagem de plaquetas diminui quando a dose é reduzida ou interrompida, e a remissão é mantida em apenas 10% a 30% dos casos. A continuação dos corticosteroides é limitada por complicações a longo prazo, como infecções oportunistas, osteoporose e labilidade emocional (HOFFBRAND, 2017; THOTA, 2012).

4.6.5.2 Imunoglobulina intravenosa

A imunoglobulina intravenosa (IVIG) é recomendada para pacientes que não responderam aos corticosteroides e é frequentemente usada na gravidez. O mecanismo de ação pode ser um bloqueio dos receptores Fc γ dos macrófagos no SRE ou uma mudança na produção de autoanticorpos (HOFFBRAND, 2017; THOTA, 2012).

A Sociedade Americana de Hematologia (ASH, do inglês *The American Society of Hematology*) e a Sociedade Britânica de Hematologia (BSH, do inglês *British Society for Hematology*), recomendam a imunoglobulina intravenosa, já que essa é eficaz no aumento da contagem de plaquetas em 65% a 80% dos pacientes, os efeitos são geralmente transitórios e o medicamento requer administração frequente, especialmente em situações de emergência. Geralmente é bem tolerado, embora cerca de 5% dos pacientes experimentam dores de cabeça, calafrios, mialgias, artralgias e dores nas costas. As complicações, raras e graves, incluem eventos trombóticos, anafilaxia e insuficiência renal (THOTA, 2012).

4.6.5.3 Rituximabe

O rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20, que tem como alvo os linfócitos B. Embora inicialmente aprovado para o tratamento de linfomas, o rituximabe ganhou popularidade no tratamento da PTI devido ao seu objetivo de conseguir esgotar os linfócitos B CD20+ responsáveis pela produção de anticorpos antiplaquetários (THOTA, 2012). O rituximabe produz respostas, em geral, duradouras, em cerca de 50% dos casos (HOFFBRAND, 2017).

O rituximabe também foi investigado como uma alternativa à esplenectomia. Desse modo, concluíram que o rituximabe poderia ser usado como uma opção terapêutica pré-esplenectomia, particularmente em pacientes com PTI crônica que apresentam risco cirúrgico aumentado ou que se negam a submeter-se à uma cirurgia. Os efeitos colaterais incluem reações à infusão, que geralmente são leves, mas em casos raros podem ser graves (THOTA, 2012).

4.6.5.4 Esplenectomia

Com as novas opções de tratamento para a PTI, a esplenectomia tem sido feita com menor frequência, sendo uma segunda linha de tratamento. Bons resultados ocorrem na maioria dos pacientes, porém, naqueles com PTI refratária a corticosteroides, imunoglobulina ou rituximabe, o benefício pode ser pequeno. Os baços acessórios (esplenúnculos) devem ser removidos, caso contrário, ocorre recidiva da PTI (HOFFBRAND, 2017).

A esplenectomia produz remissão completa na maioria dos pacientes. Pacientes que recidivam e têm uma contagem de plaquetas inferior a $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ são tradicionalmente considerados para esplenectomia. Mais de dois terços dos pacientes respondem sem necessidade de tratamento adicional (THOTA, 2012).

Embora a esplenectomia tenha a maior taxa de resposta durável às plaquetas, os riscos associados à cirurgia são uma preocupação relevante, por isso, os pacientes são aconselhados a receber imunização contra bactérias encapsuladas com pneumococos, *Haemophilus influenzae* tipo B e vacinas meningocócicas. Essas vacinas devem ser administradas pelo menos 2 semanas antes da esplenectomia eletiva (THOTA, 2012).

O tratamento de pacientes refratários à esplenectomia é desafiador e requer terapia imunossupressora adicional, que está associada a um risco aumentado de infecções e mortes relacionadas à infecção (THOTA, 2012).

A esplenectomia é o único tratamento com poder curativo para a PTI em adultos, no entanto, cerca de 15 a 20% dos pacientes não respondem a esse tratamento, e outros 15 a 20% recaem em semanas, meses ou anos mais tarde. Sem fatores preditivos identificados, esse método cirúrgico é recomendado como segunda opção para doenças hematológicas, geralmente, após corticoterapia, uso de imunossupressores ou imunoglobulinas (FUNCK *et al.*, 2018). Mais de 80% dos pacientes têm uma taxa de resposta excelente, com uma resposta estável em longo prazo em aproximadamente 60%. Além de poupar tempo aos pacientes em corticoterapia tem mais algumas vantagens como, menor tempo de internação, trauma e transfusões. Entretanto, a esplenectomia é recomendada a pacientes acima de cinco anos e é contraindicada em portadores assintomáticos. O tamanho, a consistência e o formato do baço na PTI tornam a doença à indicação ideal, tecnicamente, para a esplenectomia videolaparoscopia. A abordagem laparoscópica demonstrou ser um procedimento seguro e eficaz em tratamento de doenças hematológicas. Além de oferecer os benefícios do acesso minimamente invasivo, a esplenectomia laparoscópica apresenta menor morbidade que a cirurgia aberta, e eficácia comparável (FUNCK *et al.*, 2018).

4.6.5.5 Agonistas do receptor de trombopoetina

Romiplostim (subcutâneo) e Eltrombopag (oral) são agonistas não peptídicos do receptor de trombopoetina (trombomiméticos), ou seja, estimulam a trombopoese. São usados principalmente para tratar pacientes com PTI crônica que tiveram uma resposta insuficiente a corticosteroides, imunoglobulinas ou esplenectomia (HOFFBRAND, 2017; THOTA, 2012).

O romiplostim é um peptídeo sintético capaz de se ligar ao receptor de trombopoetina c-Mpl. Não possui homologia de sequência com trombopoetina endógena e não induz anticorpos de reação cruzada. É bem tolerado, e apenas dois efeitos adversos graves incomuns foram relatados: reticulina da medula óssea e formação de tromboembolismo (THOTA, 2012).

O eltrombopag é um agonista da trombopoetina não peptídico que se liga à membrana transmembranar do receptor de trombopoetina, c-Mpl. Este é administrado por via oral em doses de 25 a 75 mg por dia. O eltrombopag demonstrou ser eficaz no aumento da contagem de plaquetas em pacientes com PTI crônica. Pacientes tratados com eltrombopag tiveram menos episódios hemorrágicos, mas o único efeito colateral significativo observado foi um aumento nas aminotransferases (observado em 7% dos receptores de eltrombopag). Ambos estimulam a proliferação e diferenciação de megacariócitos na medula óssea. (THOTA, 2012).

Embora seja bem tolerado e seja eficaz no aumento da contagem de plaquetas, esses agentes compartilham desvantagens comuns. Não modificam o curso da doença, são usados apenas para sustentar a contagem de plaquetas, exigem repetidas administrações e devem ser dados cerca de 7 dias para obter um resultado adequado nas contagens de plaquetas, por isso não podem ser utilizados em emergências. Os efeitos adversos a longo prazo incluem os ossos fibrose medular e trombose (THOTA, 2012).

4.6.5.6 Transplante de células-tronco hematopoiéticas e Transfusão de plaquetas

O transplante de células-tronco hematopoiéticas tem remissão em um número limitado de pacientes. No entanto, está associado a fatais toxicidades como a doença do enxerto contra hospedeiro e septicemia e, portanto, é reservada para PTI refratária com complicações hemorrágicas que não responde a outras terapias, desse modo, irá iniciar a reconstituição hematopoiética. O transplante de células-tronco pode curar alguns casos graves (THOTA, 2012).

Transfusão de plaquetas concentradas são indicadas para pacientes com sangramento agudo que coloque a vida em risco, mas o efeito benéfico dura apenas algumas horas, também pode prevenir e tratar hemorragia em pacientes com plaquetopenia ou alguma disfunção plaquetária (HOFFBRAND, 2017).

4.6.5.7 Terapia para PTI versus *Helicobacter pylori*

Os tratamentos para PTI secundária variam dependendo da causa da trombocitopenia e são frequentemente mais complexos que a terapia para doença. A terapia de erradicação do *H. pylori* é recomendada para pacientes positivos em seu

diagnóstico. Caso a PTI esteja atrelada a infecção por *H. pylori*, os tratamentos que podem promover remissão é a associação de antibióticos e um inibidor da bomba de prótons, e a imunoglobulina intravenosa (HOFFBRAND, 2017).

Dada a baixa de custos e toxicidade favorável, em comparação com a terapia padrão PTI, o tratamento deve ser preconizado principalmente em populações com alta prevalência de *H. pylori*, já que esta pode erradicar a PTI (CINES *et al.*, 2009).

Desse modo, a infecção por *Helicobacter pylori* deve ser pesquisada, pois há relatos de melhora da contagem de plaquetas com o tratamento, geralmente aumentam de 1 a 3 semanas quando o tratamento é bem sucedido, entretanto, isso é especialmente relevante em países onde a infecção é comum (HOFFBRAND, 2017; GERNSHEIMER; JAMES; STASI, 2012; CINES *et al.*, 2009).

5 CONCLUSÃO

A púrpura trombocitopênica idiopática é caracterizada por ser uma doença autoimune ou por meio de uma doença de base, podendo estar relacionada com a bactéria *H. pylori*. As probabilidades de um indivíduo portador de *H. pylori* desenvolver PTI varia de acordo pelas diferentes cepas de *H. pylori*, sua prevalência e a erradicação com o tratamento.

Para a correlação estabelecida entre PTI *versus H. pylori*, o fator de virulência CagA presente em algumas cepas podem desencadear uma reação autoimune cruzada com glicoproteínas de plaquetas, provocando um desequilíbrio no sistema imunológico, havendo a expansão de linfócitos B produzindo autoanticorpos ou por *feedback* negativo dos receptores inibitórios (FcγRIIB) presentes nos monócitos, havendo uma plaquetopenia exacerbada, devido a opsonização destas, que consequentemente poderá promover a PTI.

O diagnóstico clínico da PTI é definido, principalmente, a partir da apresentação de sinais e sintomas de hemorragias, petéquias e equimoses, além do histórico familiar e exame físico. Já no diagnóstico laboratorial é realizado hemograma completo e esfregaço sanguíneo apresentando alterações na série plaquetária. Como a PTI pode estar associada ao *H. pylori*, é necessário a investigação dessa doença de base, realizando o teste respiratório com ¹³C-uréia, biópsia gástrica ou a investigação de antígenos nas fezes.

O tratamento da PTI é dividido em uma primeira linha, e caso haja rejeição, os de segunda linha são utilizados, além disso, é preconizado o tratamento de *H. pylori* por meio de medicamentos para sua remissão e uma possível erradicação da PTI.

Sendo assim, caso a PTI esteja atrelada a infecção por *H. pylori*, é de extrema importância seu diagnóstico clínico para primeiro tratar a doença de base.

REFERÊNCIAS

ABADI, Uri; YARCHOVSKY-DOLBERG, Osnat; ELLIS, Martin H.. Immune Thrombocytopenia. **Clinical And Applied Thrombosis/hemostasis**, [s.l.], v. 21, n. 5, p.397-404, 12 mar. 2014. SAGE Publications.

AHN, Eugene R. *et al.* Platelet Activation in *Helicobacter pylori*-Associated Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Eradication Reduces Platelet Activation but Seldom Improves Platelet Counts. **Acta Haematologica**, [s.l.], v. 116, n. 1, 2006. S. Karger AG. .

ALVES, Jácia Lacerda. **Clonagem, expressão e caracterização de um inibidor de agregação plaquetária proveniente dos complexos salivares de sanguessugas Haementeria depressa**. 2011. 48 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia Molecular, Usp, São Paulo, 2011.

AUDIA, Sylvain *et al.* Pathogenesis of immune thrombocytopenia. **Autoimmunity Reviews**, [s.l.], v. 16, n. 6, p.620-632, jun. 2017. Elsevier BV.

BARBOSA, Joel Antonio; SCHINONNI, Maria Isabel. Helicobacter pylori: Associação com o câncer gástrico e novas descobertas sobre os fatores de virulência. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, [s.l.], v. 10, n. 3, p.254-262, 1 jan. 2011. Universidade Federal da Bahia. <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v10i3.5886>.

BERGER, Markus *et al.*, Rio Grande do Sul, 2014. **Hemostasia: uma breve revisão**. Caderno pedagógico, Lajeado, v. 11, n. 1, p. 140-148., ISSN 1983-0882. Disponível em: <http://univates.br/revistas/index.php/cadped/article/view/905/894>.

BIANCHI, Juliana Vieira dos Santos *et al.* **Frequência dos antígenos plaquetários humanos (HPA) em pacientes trombocitopênicos e predisposição à incompatibilidade transfusional**. 2012. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(3):202-5.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**. Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BURNS, Terry; SALEEM, Abdus. **Idiopathic thrombocytopenic purpura**. [s.l.], 1983. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934383908811>.

CAGNOLATI, Daniel *et al.* **Hemostasia e distúrbios da coagulação**. São Paulo, 2010.

CASTRO, Helena Carla *et al.*, Rio de Janeiro, 2006. **Plaquetas: ainda um alvo terapêutico**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 42, n. 5, p. 321-332.

CINES, D. B. *et al.* The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. **Blood**, [s.l.], v. 113, n. 26, p.6511-6521, 24 abr. 2009. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-01-129155>.

COCCO, Roberta. **Metabolismo das plaquetas**. Rio Grande do Sul, 2016.

DELGADO, Raquel B.; VIANA, Marcos B.; FERNANDES, Rachel A. F.. **Púrpura trombocitopênica imune da criança: experiência de 12 anos em uma única instituição brasileira**. [s.l.], 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/2009nahead/aop0609>.

FERREIRA, Cláudia Natália *et al.* O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 32, n. 5, p.416-421, 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842010000500016>.

FRYDMAN, Galit H. *et al.* *Helicobacter pylori* Eradication in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: A Review and the Role of Biogeography. **Helicobacter**, [s.l.], v. 20, n. 4, p.239-251, 1 mar. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/hel.12200>.

FUNCK, Karolaine *et al.* **Distúrbios da hemostasia: uma revisão sobre a púrpura trombocitopênica idiopática**. Rio Grande do Sul, 2018.

GASBARRINI, Antonio *et al.* Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. **The Lancet**, [s.l.], v. 352, n. 9131, p.878, set. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)60004-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(05)60004-9).

GERNSHEIMER, Terry; JAMES, Andra; H.; STASI, Roberto. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. **Blood**, [s.l.], v. 121, n. 1, p.38-47, 13 nov. 2012. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-08-448944>.

GUIMARÃES, Jocilene; CORVELO, Tereza Cristina; BARILE, Katarine Antonia. **Helicobacter pylori: fatores relacionados à sua patogênese**. 2008. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072008000100005>.

HAYASHI, Tomoya; HIRAYAMA, Fumiya. **Advances in alloimmune thrombocytopenia: perspectives on current concepts of human platelet antigens, antibody detection strategies, and genotyping**. *Blood Transfusion*, [s.l.], p.1-3, 2015. Edizioni SIMTI. <http://dx.doi.org/10.2450/2015.0275-14>.

HOFFBRAND, A. Victor; MOSS, Paul A. H.; PETTIT, J. E.. **Fundamentos em Hematologia**. 5. ed. São Paulo: S. A., 2008.

HOFFBRAND, A. Victor. Distúrbios hemorrágicos causados por alterações vasculares e plaquetárias. In: HOFFBRAND, A. Victor; MOSS, Paul A. H.. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda., 2017. Cap. 25. p. 278-289.

HOFFBRAND, A. Victor. Plaquetas, coagulação do sangue e hemostasia. In: HOFFBRAND, A. Victor; MOSS, Paul A. H.. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda., 2017. Cap. 24. p. 264-277.

IMMUNE Thrombocytopenia. **NORD**. [s.l.], 2019. Disponível em: <https://rarediseases.org/rare-diseases/immune-thrombocytopenia/>.

JARQUE, I. *et al.* Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 115, n. 4, p.1002-1003, dez. 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03194.x>.

JOHNSEN, Jill. **Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights**. 2012.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. Hemocitopoese. *In*: JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica: Texto & Atlas**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2013. Cap. 13. p. 242-260.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. Sistema Circulatório. *In*: JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica: Texto & Atlas**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2013. Cap. 11. p. 209-222.

KIM, Bum Jun *et al.* ***Helicobacter pylori* Eradication in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of Randomized Trials**. [s.l.], 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198559/>>.

KONKLE, Barbara. Distúrbios das Plaquetas e da Parede Vascular. *In*: LONGO, Dan L.. **Hematologia e Oncologia de Harrison**. 2. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda, 2015. Cap. 19. p. 184-192.

KUWANA, Masataka. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: Clinical features and pathogenic mechanisms. **World Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 20, n. 3, p.714-723, 2014. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i3.714>.

LIMA, Thais Nogueira de; SILVA, Joyce Beira Miranda da; RODRIGUES, Aline Gritti. **Púrpura trombocitopênica: auto-imune e trombótica**. São Paulo, 2015.

MAROUN, M. C. *et al.* Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, [s.l.], v. 24, n. 7, p.746-750, 21 nov. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203314559632>.

MERZONI, Jóice. **Genotipagem do sistema de antígenos plaquetários humanos (HPA) em doadores de plaquetas do sul do Brasil**. 2015. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Centro Cirúrgico, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/110224/000952380.pdf?sequence=1>.

MICHEL, Marc *et al.* Autoimmune Thrombocytopenic Purpura and *Helicobacter pylori* Infection. **Archives Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 162, n. 9, p.1033-1036, 13 maio 2002. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.162.9.1033>.

NEUNERT, C. *et al.* The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. **Blood**, [s.l.], v. 117, n. 16, p.4190-4207, 16 fev. 2011. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>.

NOVARET, Marcia Cristina Zago; PÓVOA, Laila Isis; AQUINO, Simone. **Correlação entre a bactéria *Helicobacter pylori* e Púrpura Trombocitopênica Imune – revisão sistemática de literatura dos últimos cinco anos**: Correlation between the bacterium *Helicobacter pylori* and thrombocytopenic purpura Imune-systematic literature review of last five yearsabstract. [s.l.], 2015. Revista de Ciências Médicas e Biológicas.

OLIVEIRA, Raimundo Antônio Gomes; NETO, Adelino Poli. **Anemias e leucemias: conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais**. 1 ed. São Paulo: Roca, 2004.

PAIVA, Helder Henrique; REGO, Eduardo Magalhães. **Hematopoese. Regulação e Microambiente**. 2010. Tratado de Hematologia-Capítulo 2. p. 1-4.

PENNA, Francisco Guilherme Cancela *et al.* ***Helicobacter pylori* na infância: particularidades clínicas e terapêuticas da infecção em crianças e adolescentes**: *Helicobacter pylori* infection in Children: clinical features and treatment of infection in children and adolescents. 2008. Rev Med Minas Gerais 2008.

PERERA, María; GARRIDO, Teresa. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. **Hematology**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.41-53, 27 set. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10245332.2016.1219497>.

RAJANTIE, Jukka; KLEMOLA, Timo. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. **Blood**, [s.l.], v. 101, n. 4, p.1660-1660, 15 fev. 2003. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-10-3201>.

REZENDE, Suely Meireles. **Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas**: Disorders of homeostasis: bleeding disorders. 2010. Rev Med Minas Gerais 2010; P. 534-553.

RODEGHIERO, F. *et al.* Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. **Blood**, [s.l.], v. 121, n. 14, p.2596-2606. jan. 2013. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-07-442392>.

RODRIGUES, Evandra Straza., Minas Gerais, 2012. **Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia**. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 10, n. 1, p. 218-233. <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrv.2012.101.218233>.

SHULMAN, N. Raphael; MARDER, Victor J.; WEINRACH, Roy S.. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 124, n. 2, p.499-542, 16 dez. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb18984.x>.

STASI, Roberto. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. **Blood Transfusion**, [s.l.], p.262-273, 2011. Edizioni SIMTI. <http://dx.doi.org/10.2450/2010.0080-10>.

SUZUKI, Rumiko; SHIOTA, Seiji; YAMAOKA, Yoshio. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori*. **Infection, Genetics And Evolution**, [s.l.], v. 12, n. 2, p.203-213, mar. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2011.12.002>.

SWINKELS, Maurice *et al.* Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. **Frontiers In Immunology**, [s.l.], v. 9, 30 abr. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00880>.

TAKAHASHI, Toru *et al.* Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 124, n. 1, p.91-96, jan. 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04735.x>.

THOTA, S. *et al.* Immune thrombocytopenia in adults: An update. **Cleveland Clinic Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 79, n. 9, p.641-650, 1 set. 2012. Cleveland Clinic Journal of Medicine. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.79a.11027>.

VAILLANT, Angel A. Justiz; GUPTA, Nagendra. **Thrombocytopenic Purpura Immune**. [s.l.], 2019.

VARELLA, Pedro P. V.; FORTE, Wilma C. Neves. **Citocinas: revisão**. [s.l.], 2001. Disponível em: <http://www.asbai.org.br/revistas/Vol244/citocinas.htm>.

VITOR, Rodrigo Rocha Ribeiro; SCHWARTZ, Thadeu Araujo Cordeiro; FRANCA, Ive Bahia. **Púrpura trombocitopênica idiopática durante a gravidez: relato de caso**. [s.l.], 2015.

WU, Zhong *et al.* Low expression of FCGR1B in macrophages of immune thrombocytopenia-affected individuals. **International Journal Of Hematology**, [s.l.], v. 96, n. 5, p.588-593, 10 out. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-012-1187-6>.

ZHANG, J. *et al.* Elevated profile of Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. **Haematologica**, [s.l.], v. 94, n. 9, p.1326-1329, 1 set. 2009. p.1326-1329. Ferrata Storti Foundation (Haematologica). <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2009.007823>.

ZUFFEREY, Anne; KAPUR, Rick; SEMPLE, John. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). **Journal Of Clinical Medicine**, [s.l.], v. 6, n. 2, p.16-37, 9 fev. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm6020016>.