

Trombocitopenia, Tuberculose e Óbito por Cardiopatia Isquêmica: Relato de Caso

Suellen Eva Messias Ferreira¹; Elenice Stroparo².

Resumo

Relato de caso cujo objetivo é esclarecer a causa do óbito do paciente por cardiopatia isquêmica, através do estudo da evolução do quadro clínico por meio da análise do prontuário, dos exames solicitados e procedimentos realizados, correlacionando com estudos recentes. Paciente BMFJ, 34 anos, usuário de álcool, apresentou trombocitopenia em $21.000/\text{mm}^3$, fez uso de corticosteroides e realizou esplenectomia e, com a baixa da imunidade manifestou-se a tuberculose. Ao iniciar tratamento com RIPE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol), ocorreu recusa devido à hepatite medicamentosa (hepatotoxicidade pelo isoniazida), desta forma a medicação foi retirada e reintroduzida por escalonamento, havendo substituição da isoniazida pela estreptomicina com sucesso. Após cura, suas plaquetas novamente diminuíram para $35.000/\text{mm}^3$. Começou o uso de Revolade® 50 mg e veio à óbito sete meses após, por cardiopatia isquêmica. O paciente, apresentou um processo no qual uma patologia inicial desencadeou acometimentos seguintes culminando em óbito. O paciente apresentou várias doenças no decorrer de sua vida, pode ter ocasionado outras patologias e outras agressões ao seu estado imunológico, o qual não foi visto ou investigado.

Palavras-Chave: Trombocitopenia. Esplenectomia. Tuberculose. Isoniazida e cardiopatia isquêmica.

1 Introdução

Este trabalho consiste em relatar o caso de um paciente que desenvolveu várias doenças devido às decisões de tratamentos e diversas trocas medicamentosas.

Uma doença quando não tratada corretamente torna-se crônica, fazendo com que haja o desencadeamento de outras doenças, e se administrado medicamentos certos, porém em doses incorretas, ocorre o desenvolvimento de uma cascata de agravamentos ao paciente. Muitas vezes, o problema só é detectado quando surge algum sintoma ou reação adversa, causando prejuízos/danos, lesões temporárias, permanentes e até a morte do paciente (CARVALHO e CASSIANI, 2002).

Conforme é administrado o medicamento, se for de forma incorreta, poderá interferir na vida socioeconômica do paciente. Os erros de medicação ou dose da medicação são comuns e os mais graves, e podem trazer complicações significantes para o paciente e para o sistema de saúde. Cresce o número de pesquisas no Brasil, em relação ao erro de medicamentos ministrados aos pacientes (ANACLETO, et al. 2010; AIZENSTEIN e TOMASSI, 2011).

Há uma diferença entre erro de medicação e reações adversas, e a diferença é a possibilidade de prevenção à doença. A reação adversa é considerada inevitável, pois alguns pacientes podem apresentar e outros não (ANACLETO, et al. 2010).

O objetivo é buscar esclarecer a causa do óbito do relato a seguir, por cardiopatia isquêmica, através do estudo da evolução do quadro por meio da análise do prontuário, dos exames solicitados e procedimentos realizados, correlacionando com estudos recentes.

¹ Acadêmica do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná

² Farmacêutica Bioquímica, Profa. Dra. Adjunta do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

2 Relato de Caso

2.1 Primeiro Passo

Paciente BMFJ, 1998, com 34 anos, usuário de álcool, no Hospital da Polícia Militar do Paraná realizou seu primeiro hemograma acusando trombocitopenia, com resultado de plaquetas em 21.000/mm³ e as demais séries do exame normais. Apresentava equimoses e petéquias difusas. Desde então, fez acompanhamento e vários exames para confirmar a Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), e assim foi confirmado. Foi iniciado corticoterapia com prednisona na dose de 1 mg/Kg/dia, com boa resposta inicial.

Em dezembro de 2011, o paciente apresentou efeitos colaterais pelo uso do corticoide, mesmo após quatro meses de uso da prednisona não foi possível reduzir a dose, pois quando havia alteração nesta, manifestava queda nos níveis plaquetários. Foi optado por associar azatioprina 50 mg ao dia.

Em março de 2012, após 8 meses do início do tratamento com azatioprina, foi suspenso o corticoide, porém, a resposta não foi a esperada, e em menos de 30 dias as plaquetas estavam abaixo de 30.000/mm³. Foi necessário reiniciar o uso da droga, mas com o passar dos meses, houve efeitos colaterais com presença da síndrome de Cushing e dores articulares. Estes eventos começaram a prejudicar o dia a dia do paciente.

2.2 Segundo Passo

O clínico apontou opções de tratamento para o caso do paciente, decorrendo a escolha pela esplenectomia, pois o baço poderia estar sequestrando também as plaquetas jovens. A cirurgia foi realizada em agosto de 2012. Por ser um paciente imunossuprimido cronicamente, no pós-operatório apresentou uma infecção de ferida operatória com formação de abscesso local, fez drenagem do abscesso e recebeu antibioticoterapia para controle da infecção. Manteve os níveis plaquetários normais durante duas semanas no pós-operatório e a seguir, as plaquetas tornaram a diminuir e houve então a formação de equimoses e petéquias difusas. Tornou a usar corticóide e azatioprina retardando a cicatrização e favorecendo o surgimento de nova infecção em parede abdominal. Ocorreu busca para suspender o corticóide, mas as plaquetas estavam abaixo de 20.000/mm³. Prosseguiu apresentando a Síndrome de Cushing e muitas dores articulares. Teve quedas nos níveis plaquetários após a esplenectomia.

2.3 Terceiro Passo

Em dezembro de 2012, o paciente apresentou o cotovelo direito com inchaço, dor articular e febre alta. Em consulta, ficou para internamento para realização de cirurgia com dreno. Após

cirurgia, permaneceu internado para descobrimento do inchaço, após vários exames realizados, em uma tomografia de tórax foi laudado Tuberculose pulmonar (TB), e conseqüentemente tuberculose miliar decorrente da imunossupressão medicamentosa.

Paciente foi isolado e feito cultura BAAR, laudado como +++. Começou tratamento com esquema RIPE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol). Com esse esquema, após 7 dias, apresentou icterícia e elevação de enzimas hepáticas, sendo AST/TGO (Aspartato Amino Transferase) em 657,0 U/L e ALT/TGP (Alanina Amino Transferase) em 729,0 U/L. Assim, foram retirados os medicamentos e reintroduzidos por escalonada, e o paciente apresentou novamente hepatotoxicidade à isoniazida, assim, foi feita a troca por esquema alternativo (Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol e Estreptomicina), sendo que o paciente apresentou boa tolerância, sem piora das enzimas hepáticas, e desta forma continuou por 6 meses de tratamento. Lembrando que o paciente era alcoolista e neste momento já tinha 49 anos de idade.

2.4 Quarto Passo

Após a alta do tratamento para TB, o paciente continuou apresentando trombocitopenia novamente chegando à 35.000 /mm³ e com aparecimento de equimoses por mínimo contato físico. Para que houvesse tratamento com um medicamento que não prejudicasse ou alterasse seu sistema imunológico, foi receitado o Revolade® 50 mg, ou seja, Eltrombopag 50 mg, sendo 2 cp de 25 mg/dia por tempo indeterminado. Passou a usá-lo desde o dia 08/12/2013 e seus hemogramas não mais apresentavam trombocitopenia, tendo em média 300.000 plaquetas/mm³.

2.5 Quinto Passo

Em 10/09/2014, o paciente, apresentava dores no peito e no braço esquerdo pela manhã, mas essas dores sumiram ao passar do dia. À noite, começou novamente com dores ainda piores no peito, chegando a dizer que iria desmaiar e esta condição permaneceu até o óbito por cardiopatia isquêmica, que ocorreu às 22h30min desta noite, em que ainda fazia uso do medicamento Revolade® 50 mg, mesma dose do início do tratamento. Na autópsia, o legista laudou cardiopatia isquêmica, pois desenvolveu várias doenças ao longo da vida e ocorreu infarto, sendo que seu eletrocardiograma sempre apresentava resultados dentro dos padrões de normalidade.

3 Discussão

3.1 Trombocitopenia

A contagem normal de plaquetas varia de 150.000 a 350.000/mm³. A vida média das plaquetas é de nove a dez dias. O paciente apresentou em seu primeiro hemograma plaquetas em

21.000/mm³ e a trombocitopenia ocorre quando a contagem de plaquetas é inferior à 150.000 plaquetas por mililitro de sangue. (GIFFHORN, et al. 2002; YAMADA, et al. 2008; STEAGALL, et al. 2014).

A presença de trombocitopenia pode ser diagnosticada quando não houver alterações em outras séries do mesmo hemograma (GEIB et al. 2013) e quando houver alterações com frequência nas plaquetas, será necessária a investigação, podendo ter hemorragia e podendo ser de nível grave (STEAGALL, et al. 2014).

Após a confirmação da Púrpura Trombocitopênica Imunológica (PTI), iniciou-se uso de Prednisona 50 mg. Os corticoides são utilizados para tratamento em pacientes com trombocitopenia grave assintomática ou com sangramentos sem explicação, ou seja, petéquias, púrpura, epistaxe e gengivorragia leves (SAVIGNON e MATHEUS, 2012) e uma pessoa com PTI está sujeito a hemorragias espontâneas ou hematomas (STEAGALL, et al. 2014)

O mecanismo de ação do Prednisona é disfundir a membrana celular e formar receptores citoplasmáticos que penetrarão no núcleo da célula ligando-se ao DNA, estimulando a transcrição RNAm e a síntese de várias enzimas que são responsáveis pelos efeitos sistêmicos. A alteração da transcrição pode levar ao estímulo da síntese de diferentes proteínas, como a lipocortina e fatores inibidores da migração, ou à inibição da síntese de várias citocinas, de enzimas, como a cicloxigenase e fosfolipase A2, moléculas de adesão, entre outras (LAZZARINI, FREITAS e OLIVEIRA, 2003). O corticoide atua inicialmente no endotélio microvascular, lesado em pacientes com trombocitopenia grave.

Uma das atuações dos corticoides é a inibição de síntese de imunoglobulinas e da inibição da sua ação à superfície das plaquetas, por diminuição da fagocitose, em nível esplênico, e por aumento na produção de plaquetas através da ligação dos anticorpos na medula óssea nos megariócitos (ACABADO, et. al. 1997). Porém, o corticoide controla a não ocorrência da hemorragia não apresentando o objetivo de elevar a plaquetas (STEAGALL, et al. 2014). O tratamento medicamentoso somente deve ser aplicado em pacientes com trombocitopenia grave ou com sangramentos (SAVIGNON e MATHEUS, 2012).

O paciente fez uso de Prednisona durante quatro meses e os corticosteroides não devem ser usados por mais de dois meses, pois o paciente fica mais suscetível ao risco de contrair infecções graves, efeitos colaterais e ter risco de morte (SAVIGNON e MATHEUS, 2012), sendo que estimulam a lipocortina que inibe a fosfolipase A2, inibindo a formação de prostaglandinas e produtos da lipoxigenase (LAZZARINI, FREITAS e OLIVEIRA, 2003).

Então foi associado Prednisona 50 mg e Azatioprina 50 mg, para a diminuição dos efeitos colaterais. Não se conhece exatamente o mecanismo de ação da azatioprina por ser complexo o mecanismo que produz a resposta imune. Esta droga antagoniza o metabolismo das purinas, fazendo a inibição da síntese de DNA, RNA e proteínas, interferindo no metabolismo celular e na inibição na mitose. A Azatioprina converte-se em 6-mexaptopurina, que é metabolizada no fígado pela xantina oxidase (AZATIOPRINA, 2005).

3.2 Esplenectomia

Existem duas formas de tratamento para PTI, sendo a utilização do corticóide ou esplenectomia para diminuir a destruição plaquetária (STEAGALL, et al. 2014). Foi dada escolha ao paciente, continuação com o corticoide ou esplenectomia, decorrendo então à cirurgia. É indicado esplenectomia para pacientes com PTI crônica sem resposta à terapia clínica, anemias hemolíticas, cistos e abscessos esplênicos, linfomas, leucemias, tumores sólidos e outras neoplasias (FERREIRA, et al. 2006; COELHO, et al. 2004). Desta forma, a esplenectomia, ou seja, retirada do baço, é recomendável a pacientes com falha ao administrar corticosteroides e a imunoglobulina humana (SAVIGNON e MATHEUS, 2012). A esplenectomia tem baixa morbidade e mortalidade, pois é uma cirurgia pouco invasiva e de curto período de internamento para recuperação, sendo benéfica ao paciente que apresenta problemas na coagulação, desde que não seja grave (PINHO et al. 2010; COELHO, et al. 2004).

O paciente apresentou infecção pós-operatória, pois este, é imunossuprimido devido à PTI e encontrava-se em um ambiente hospitalar. Há um grande risco de acontecer IFPE (Infecção Fulminante Pós Esplenectomia), independente do motivo realizado a cirurgia e vem decrescendo o número de cirurgias, provavelmente decorrente à IFPE e pós-operatório podem ocorrer complicações como, abscesso subfrênico. Os agentes etiológicos com grande índice são estafilococos e bacilos entéricos Gram-negativos (MARQUES e PETROIANU, 2003).

3.3 Tuberculose

Paciente manifestou tuberculose por ter agravado seu quadro de imunossupressão fazendo a esplenectomia. Os sinais e sintomas da tuberculose pulmonar predominantes são a dispneia, estertores, tosse geralmente seca ou com expectoração mucosa, dor torácica e ainda escarros hemoptoicos e cianose. Sintomas como febre, calafrios, emagrecimento são graves. (GONÇALVES et al, 1972).

Segundo SANTOS et al. (1998), com frequência ocorre em pacientes com imunossupressão, ou seja, que de alguma forma estes pacientes tem a imunidade comprometida. Havendo uma intensa imunodepressão poderá ocorrer a disseminação miliar da tuberculose. A tuberculose miliar apresenta vários quadros clínicos, sendo em alguns casos de difícil diagnóstico, muitas vezes não aparecendo na radiografia de tórax.

O tratamento para tuberculose pulmonar, extrapulmonar, abandono ao tratamento e recidiva, são os mesmos. Este é feito através de um comprimido que contem quatro drogas, sendo elas isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. O paciente fez uso de escalonada após desintoxicação, apresentado na escalonada hepatotoxicidade por isoniazida, sendo este esquema contendo quatro comprimidos, sendo uma droga em cada (ARBEX et al, 2010).

Interações medicamentosas indesejáveis, em alguns pacientes, podem levar à apresentação de reações adversas com graus de severidades diversas, e desta forma evitando o efeito esperado do medicamento, no caso a hepatotoxicidade por isoniazida, e interferindo nas concentrações séricas (ARBEX et al, 2010; PEREIRA, TRESOLDI e HESSEL, 2010). O que contribui muito para que ocorra a hepatite medicamentosa por isoniazida é a idade sendo superior a 35 anos e o uso contínuo de álcool (PINEDA et al, 2004).

A rifampicina, isoniazida e pirazinamida, são medicamentos altamente hepatotóxicos, sendo os três metabolizados pelo fígado e que apresentam interações entre si que pode causar hepatotoxicidade. Para melhor acompanhamento, devem ser feitos exames laboratoriais diariamente (ARBEX et al, 2010; PEREIRA, TRESOLDI e HESSEL, 2010; PINEDA et al, 2004).

Quando ocorre reações adversas graves, o esquema terapêutico terá modificações, serão drogas menos ativas e mais tóxicas, substituindo a medicação por outro esquema (ARBEX et al, 2010; PEREIRA, TRESOLDI e HESSEL, 2010).

Quando causada hepatotoxicidade por isoniazida, o quadro pode ser reversível quando descoberta antes de 15 dias de tratamento, ao contrário pode ocasionar a hepatite aguda (PEREIRA, TRESOLDI e HESSEL, 2010).

Um dos mais importantes fármacos para o tratamento da tuberculose é a isoniazida. A concentração inibitória mínima para *Mycobacterium tuberculosis* varia de 0,02 - 0,20 µg/mL. Esse medicamento tem função sobre os bacilos que se multiplicam rapidamente. O isoniazida é ativada pela enzima catalase/peroxidase (KatG) do *Mycobacterium tuberculosis*, que produz radicais reativos de oxigênio (superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrato) e radicais orgânicos que inibem a formação de ácido micólico da parede celular, causando danos ao DNA fazendo a morte do bacilo (ARBEX, et al. 2010; PEREIRA, TRESOLDI e HESSEL, 2010).

Foi feita a troca do isonizida pelo Estreptomina injetável, o qual tem menos efeito e é mais tóxico, sendo que este, interfere nas proteínas do bacilo (ARBEX, et al, 2010).

3.4 Revolade®

Após cura da tuberculose o paciente não fazia mais uso de Prednisona e Azatioprina, então as plaquetas sempre tornavam a cair, sendo assim, foi receitado Revolade® e conforme REVOLADE® (2013); SAVIGNON e MATHEUS, (2012), Eltrombopag é uma droga agonista dos receptores da trombopoietina (TPO). A TPO endógena é a citocina central que está envolvida com a regulação da megacariópoiese e na produção de plaquetas, também é o ligante endógeno para o R-TPO. Após a interação, inicia-se uma cascata de sinalização, fazendo a proliferação e a diferenciação dos megacariócitos, a partir das células progenitoras da medula óssea.

Esse medicamento, Eltrombopag, é administrado via oral, uma vez ao dia, e se liga apenas aos receptores TPO, pois é específica sua ligação. A dose deverá ser correspondente ao número

de plaquetas que o paciente apresenta, variando sua dose diária de 25 a 75mg (REVOLADE®, 2013; SAVIGNON e MATHEUS, 2012).

A Figura 1 apresenta o esquema para pacientes com PTI, informando que: quando o paciente apresentar plaquetas $<30.000/\text{mm}^3$ ou sem sangramento, não há tratamento. Entretanto, quando o paciente apresentar plaquetas $<30.000/\text{mm}^3$ com sangramentos, pode-se fazer tratamento com corticoterapia e se após o tratamento as plaquetas estiverem $<30.000/\text{mm}^3$ ou sem sangramento não há mais tratamentos, mas se apresentar plaquetas $<30.000/\text{mm}^3$ com sangramento, pode ser feito a esplenectomia. Se após a esplenectomia apresentar plaquetas $<30.000/\text{mm}^3$ ou sem sangramento, não há tratamento, mas se apresentar plaquetas $<30.000/\text{mm}^3$ com sangramentos, poderá ser feito outros tratamentos, como exemplo, Eltrombopag, sendo este agonista de receptor TPO.

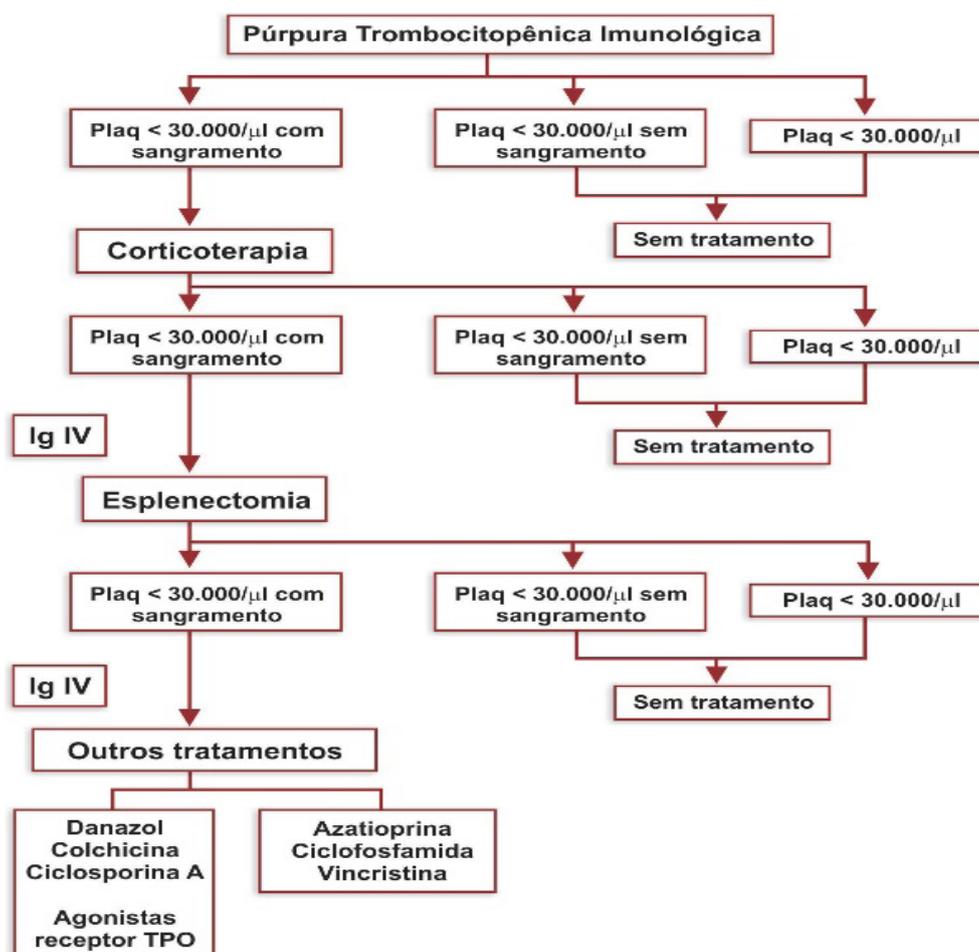


Figura 1 - Esquema Geral do Manejo de Pacientes com Púrpura Trombocitopênica Imunológica (tpo = trombopoetina).

Fonte: Disponível em: http://disciplinas.stoa.usp.br/pluginfile.php/249966/mod_resource/content/1/P%C3%BArpura%20trombocitop%C3%AAnica%20imune.pdf. Acesso em: 05/12/2015.

3.5 Óbito por Cardiopatia Isquêmica

Após sete meses de uso do Revolade®, o paciente veio à óbito por cardiopatia isquêmica, o qual pode ser causada por trombos. A trombose é um potencial de risco após a ingestão do Revolade®, e desta forma é necessária uma atenção especial (SAVIGNON e MATHEUS, 2012), já que em algumas ocasiões podem se formar trombos em pacientes com PTI (REVOLADE®, 2013).

A cardiopatia isquêmica envolve dois processos, sendo a oferta e a demanda de oxigênio pelo miocárdio. E a isquemia ocorre quando há desequilíbrio na oferta oxigênio par os tecidos (CARVALHO e SOUSA, 2001). Infarto do miocárdio é uma isquemia prolongada que é causada por trombose ou ainda vasoespasmos sobre placa aterosclerótica (PESARO, JR e NICOLAU, 2004). Conforme BESTETTI (2011), é causada por obstrução do lúmen de pelo menos uma das artérias coronárias.

Os sintomas anginosos são caracterizados por sensação de aperto, compressão, constrição, estrangulamento ou queimação espalhada na região precordial (CARVALHO e SOUSA, 2001), ainda, é comum acontecer dor no peito irradiada para o membro superior esquerdo, sendo esta com mais de 20 minutos (PESARO, JR e NICOLAU, 2004).

O diagnóstico é feito através de eletrocardiograma e marcadores bioquímicos para necrose (LOZOVY, et al. 2008; PESARO, JR e NICOLAU, 2004).

Conclusão

O paciente BMFJ apresentou um processo no qual uma patologia inicial desencadeou acometimentos seguintes culminando em óbito. De início foi diagnosticado, devido à trombocitopenia que apresentava, com PTI, e assim houve realização de esplenectomia. Em consequência da baixa imunidade pela PTI e esplenectomia manifestou tuberculose, fato que ocasionou agravo de seu quadro, assim sendo, a dose de corticoide foi reduzida, porém com monitoração dos níveis de plaqueta diariamente. O tratamento RIPE para TB, acabou evoluindo para o quadro de hepatite medicamentosa, sendo imediatamente retirada e realizada sua reintrodução de forma escalonada (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol), e verificando, portanto, que a isoniazida era o que estava alterando os resultados de ALT e AST. Por este motivo a mesma foi substituída por Estreptomicina injetável. Após a cura da tuberculose, foi estabelecido tratamento com Revolade® 50 mg. Este medicamento é agonista do receptor de trombopoetina utilizado para o tratamento de plaquetopenia em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) de origem imune, os quais tiveram resposta insuficiente a corticosteróides ou retirada do baço.

Com efeito, o paciente apresentou quadro clínico satisfatório com melhor qualidade de vida, porém, veio a óbito, meses depois, por cardiopatia isquêmica.

Com base na análise do prontuário do paciente, após a prescrição do Revolade® pode ter ocorrido elevação brusca das plaquetas o que promoveu o surgimento de trombos, os quais

atingiram o coração causando a isquemia do órgão. Segundo a bula do medicamento Revolade®, indivíduos com insuficiência hepática devem usá-lo com cautela e sob monitoramento rigoroso. Mas como o paciente apresentou várias doenças no decorrer de sua vida, pode ter ocasionado outras patologias e outras agressões ao seu estado imunológico, o qual não foi visto ou investigado.

Espera-se que com este trabalho, venham surgir novos protocolos, os quais, visem a ter cautela na realização de novos procedimentos, tratamentos, administração de medicamentos, monitoramento e acompanhamento para qualquer patologia, principalmente em pacientes com quadro de imunossupressão. Pois, este paciente era imunossuprimido e não teve acompanhamento adequado para seu quadro clínico.

Referências

CARVALHO, Viviane Tosta de; CASSIANI, Silvia Helena De Bortoli. Erros na Medicação e Consequenciais para Profissionais de Enfermagem e Clientes: Um estudo exploratório. *Rev Latino-am Enfermagem*.; 10(4):523-9, julho-agosto, 2002.

ANACLETO, Tânia Azevedo; ROSA, Mario Borges; NEIVA, Hessem Miranda; MARTINS, Maria Auxiliadora Parreiras. Erros de Medicação. *Farmacovigilancia Hospitalar Pharmacia Brasileira*. Janeiro-fevereiro, 2010.

AIZENSTEIN, Moacir Luiz; TOMASSI, M. H. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*;32(2):169-173, 2011.

GIFFHORN, H; RAMPINELLI, Amândio; FILHO, Lourival Bonatelli; COLLAÇO, Jauro. Trombocitopenia adquirida e cirurgia cardíaca: relato de caso. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 17(2): 58-62, Curitiba/PR, 2002.

YAMADA, Eduardo Jorge; SOUTO, Anne Francy Pereira; SOUZA, Ellen da Encarnação Onety de; NUNES, Cid Amorim; DIAS, Cremilda Pinheiro. Pseudoplaquetopenia em Paciente Submetida à Esplenectomia de Baço Acessório. Relato de Caso. *Rev Bras Anestesiol*. Vol. 58, No 5, Manaus: AM. Setembro-Outubro. 2008.

STEAGALL, Merula A.; BARRETO, Bianca Diana. Trombocitopenia Imune Primária (PTI). *Manuais da ABRALE*. São Paulo: SP, 2014.

GEIB, Guilherme; MATTEI, Jane; FAUHALBER, Gustavo Adolpho Moreira; COSTA, Andry Fiterman; KRUG, Bárbara Corrêa; GONÇALVES, Candice Beatriz Treter; AMARAL, Karine Medeiros; SCHNEIDERS, Roberto Eduardo; BERNARDE, Heber Dobis e RONSONI, Ricardo de March. Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS nº 1.316, de 22 de novembro de 2013.

SAVIGNON, Luiz Felipe; MATHEUS, Maria Eline. Uso do Eltrombopag para Tratamento da Púrpura Trombocitopênica Imune. *Rev. Bras. Farm.* 93(3): 304-309 Copacabana: RJ, 2012.

LAZZARINI, Rosana; FREITAS, Thaís Helena Proença; OLIVEIRA, Lilians Bechelli de. Furoato de mometasona: sua importante ação na inibição das citocinas inflamatórias. *RBM rev. bras. med*; 60(5):292-298, maio 2003.

ACABADO, Alba J.; FRAZÃO, Alice; OLIVEIRA, Anabela; NOGUEIRA, J. Braz. Purpura Trombocitopênica Idiopática Análise de 30 casos (1991 – 1995) com breve revisão da literatura. *Medicina Interna*. Vol. 4, N. 4, 1997.

AZATIOPRINA: azatioprina 50 mg. Farmacêutico responsável: Milton de Oliveira. GlaxoSmithKline Brasil Ltda., 2005. 1 bula de remédio.

FERREIRA, Jovino D. S.; BALDESSAR, Maria Zélia; DIMATOS, Dimitri Cardoso; BOLAN, Renata da Silva. Esplenectomias: indicações e cuidados. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. Vol. 35, nº 1, de 2006.

PINHO, André Costa; OLIVEIRA, Manuel; GUIMARÃES, Joaquim; CRISTINO, Humberto; MAIA, José Costa. Esplenectomia Laparoscópica: Análise de uma Série de 45 Doentes. *Revista Portuguesa de Cirurgia* (13):25-29. Bahia Junho. 2010.

COELHO, Julio Cezar Uili; CLAUS, Christiano Marlo Paggi; BOMBANA, Benjamin; MACHUCA, Tiago Noguchi; SOBOTTKA, Wagner Herbert. Esplenectomia Laparoscópica. *Rev. Col. Bras. Cir.* Vol. 31 - Nº 3: 200-203, Curitiba: PR. Mai. / Jun. 2004.

MARQUES, Ruy Garcia e PETROIANU, Andy. Infecção Fulminante pós-esplenectomia. *Arq Gastroenterol.* V. 40 – nº 1, jan/mar, 2013.

GONÇALVES, Adrelinio José Rios; SUZUKI, Lucia Emi; MOREIRA, Adilson Sarmet; FARAY, Sonia Regina Carvalho; TAVARES, Sonia Mana; NETO, Francisco Duarte G.; SOUZA, Robson José da Silva; VIANA, Albanita Prado; CASTRO, Tercia Teles de. Revisão de 45 Casos de Tuberculose Miliar em Adultos - Estudo Clínico – Patológico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* Vol. VI – Nº 2. Mar.-Abril. 1972.

SANTOS, Vitorino Modesto dos; REIS, Marlene Antônia dos; RESENDE, Marco Antonio Bonatti; SANTOS, Jenner Arruda Modesto dos; BERNARDINI, Alessandra Iamanjara; SOUZA, Luciano Barboza de. Tuberculose Miliar – Relato de Caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31:315-318, Uberaba: MG mai-jun, 1998.

ARBEX, Marcos Arbido; VARELLA, Marília de Castro Lima; SIQUEIRA, Hélio Ribeiro de; MELLO, Fernando Augusto Fiúza de. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: Fármacos de primeira linha. *J Bras Pneumol* 36(5):626-640 Araraquara: SP, 2010.

PEREIRA, Ricardo Mendes; TRESOLDI, Antonia Teresinha; HESSEL, Gabriel. Insuficiência Hepática pelo uso de Isoniazida. Relato de caso. *Arq Gastroenterol* V. 37 – Nº. 1 - Campinas: SP. jan./mar. 2010.

PINEDA, Norma I. Soza; PEREIRA, Susan M.; MATOS, Eliana Dias; BARRETO, Mauricio L. Quimioprofilaxia na prevenção da tuberculose: Revisão de artigo. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 30(4) - Pelotas: RS Jul/Ago. 2004.

REVOLADE®: eltrombopag olamina. Farmacêutico responsável: Edinildon da Silva Oliveira. Glaxo Operations UK Limited, 2013. 1 bula de remédio.

LOURENÇO, Deysi Maria. Púrpura Trombocitopênica Imunológica. *Tratado de Hematologia*. Disponível em: http://disciplinas.stoa.usp.br/pluginfile.php/249966/mod_resource/content/1/P%C3%BArpura%20trombocitop%C3%AAnica%20imune.pdf. Acesso em: 05/12/2015.

CARVALHO, Antonio C. C.; SOUSA, José Marconi A.. Cardiopatia Isquêmica. *Rev Bras Hipertens* 8: 297-305 São Paulo: SP julho/setembro. 2001.

PESARO, Antonio Eduardo Pereira; JR, Carlos Vicente Serrani e NICOLAU, José Carlos. Infarto Agudo do Miocárdio – Síndrome Coronariana Aguda com Supradesnível do Segmento ST. *Rev Assoc Med Bras*; 50(2): 214-20, 2004.

BESTETTI, Reinaldo. Cardiomiopatia isquêmica terminal associada à extrusão de stent para a luz da aorta. *Rev Bras Cir Cardiovasc* [online]. vol.26, n.3, pp. IX-X. ISSN 0102-7638, 2011.

LOZOVY, Marcell Alysso Batista; PRIESNITZ, Julio Cesar; SILVA, Samira Abgdala. Infarto Agudo do Miocárdio: Aspectos Clínicos e Laboratoriais. *Iterbio* v.2 n.1 – ISSN 1981-3775, 2008.