

Avaliação do perfil de pacientes com diagnóstico laboratorial de trombocitopenia para ambulatório de referência regional no período de 2018 a 2021

Evaluation of the profile of patients with laboratory diagnosis of thrombocytopenia for regional reference outpatient clinic from 2018 to 2021

Evaluación del perfil de los pacientes con diagnóstico de laboratorio de trombocitopenia en el ambulatorio de referencia regional de 2018 a 2021

Recebido: 15/05/2023 | Revisado: 29/05/2023 | Aceitado: 19/06/2023 | Publicado: 23/06/2023

Maria Júlia Saldanha

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4624-6467>

Centro Universitário FAG, Brasil

E-mail: mariajuliasaldanha00@gmail.com

Marcos Valério Zschornack

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9624-7694>

Centro Universitário FAG, Brasil

E-mail: genomica@clinicagenomica.com.br

Resumo

Trombocitopenia é definida por uma contagem plaquetária inferior a 150.000mil/ul e pode ser classificada como leve, moderada ou grave. Contagens abaixo de 150 mil e acima de 100 mil/ul não necessariamente indicam doença. As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos de megacariócitos, circulam inativadas e são encontradas na forma de seus precursores na medula óssea. Removidas pelos macrófagos, possuem função essencial na hemostasia e manutenção do endotélio capilar. A triagem no atendimento primário é essencial porque a grande maioria das trombocitopenias são presentes em pacientes assintomáticos, com plaquetopenia isolada identificada incidentalmente. Estas situações sem um diagnóstico específico não necessitam de acompanhamento hematológico. Este estudo de caso teve como objetivo identificar que grande parte dos pacientes encaminhados ao ambulatório de Hematologia da Faculdade Assis Gurgacz (FAG) não tem diagnóstico confirmado de trombocitopenia. O levantamento de dados foi feito mediante a avaliação de prontuários de pacientes encaminhados à ambulatório de Hematologia da Faculdade Assis Gurgacz (FAG) no período entre 2018 e 2021 pelo achado de trombocitopenias ao diagnóstico primário.

Palavras-chave: Trombocitopenia; Encaminhamento; Atendimento primário; Hematologia.

Abstract

Thrombocytopenia is defined by a platelet count of less than 150,000 000/ul and can be classified as mild, moderate, or severe. Counts below 150,000 and above 100,000/ul do not necessarily indicate disease. Platelets are cytoplasmic fragments of megakaryocytes, circulate inactivated, and are found in the form of their precursors in the bone marrow. Removed by macrophages, they have an essential function in hemostasis and maintenance of the capillary endothelium. Screening in primary care is essential because the vast majority of thrombocytopenias are present in asymptomatic patients, with isolated thrombocytopenia identified incidentally. These situations without a specific diagnosis do not require hematologic follow-up. This case study aimed to identify that a large number of patients referred to the Hematology Outpatient Clinic of the Assis Gurgacz Faculty (FAG) do not have a confirmed diagnosis of thrombocytopenia. Data will be collected by evaluating medical records of patients referred to the Hematology Outpatient Clinic of Assis Gurgacz College (FAG) in the period between 2018 and 2021 for the finding of thrombocytopenia at primary diagnosis.

Keywords: Thrombocytopenia; Referral; Primary care; Hematology.

Resumen

La trombocitopenia se define por un recuento de plaquetas inferior a 150.000mil/ul y puede clasificarse como leve, moderada o grave. Los recuentos inferiores a 150.000 y superiores a 100.000/ul no indican necesariamente enfermedad. Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos de megacariocitos, circulan inactivadas y se encuentran en forma de sus precursores en la médula ósea. Eliminadas por los macrófagos, tienen una función esencial en la hemostasia y el mantenimiento del endotelio capilar. El cribado en atención primaria es esencial porque la gran mayoría de las trombocitopenias se presentan en pacientes asintomáticos, con trombocitopenias aisladas identificadas incidentalmente. Estas situaciones sin diagnóstico específico no requieren seguimiento hematológico. Este estudio de casos pretendía identificar que la mayoría de los pacientes remitidos a la consulta externa de Hematología de la

Facultad Assis Gurgacz (FAG) no tienen un diagnóstico confirmado de trombocitopenia. Los datos se recopilaron mediante la evaluación de las historias clínicas de los pacientes remitidos a la Consulta Externa de Hematología de la Facultad Assis Gurgacz (FAG) en el período comprendido entre 2018 y 2021 para el hallazgo de trombocitopenia en el diagnóstico primario.

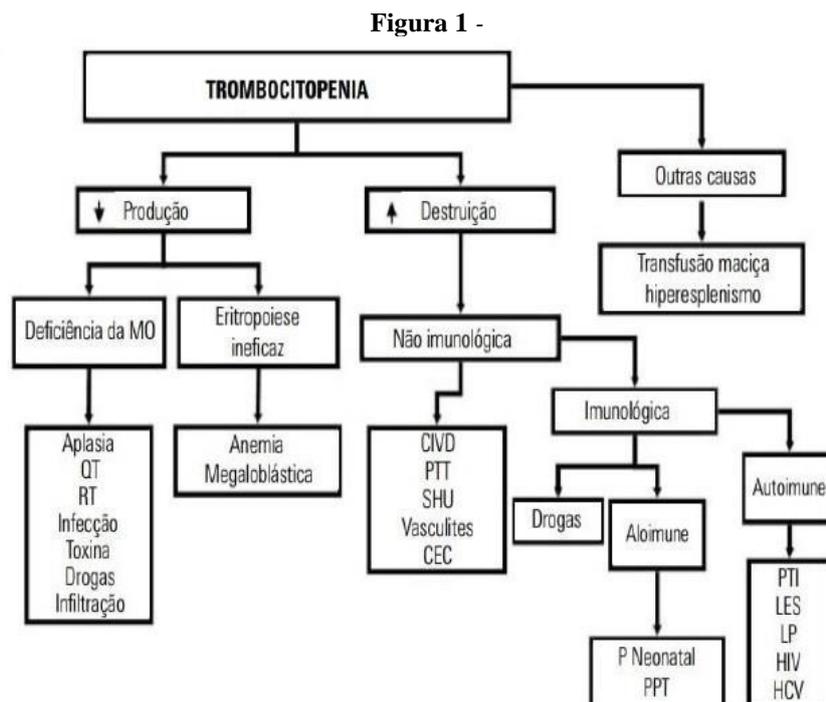
Palabras clave: Trombocitopenia; Derivación; Atención primaria; Hematología.

1. Introdução

A trombocitopenia é definida como a contagem de plaquetas abaixo de 150.000/ μ l, taxa válida desde o recém-nascido até o indivíduo idoso. As manifestações hemorrágicas normalmente relacionadas à trombocitopenia são as petéquias, equimoses e sangramento de mucosas. A trombocitopenia induzida por drogas (TID) é a condição de alta prevalência, especialmente em pacientes hospitalizados, e nem sempre é de diagnóstico e manejo fáceis.

Sendo resultante da baixa contagem de plaquetas ao hemograma, necessita de confirmação. Muitas vezes não é associada com doença hematológica primária. A avaliação em ambiente de atenção primária feita de forma correta é imprescindível antes do encaminhamento a um ambulatório especializado em Hematologia. Encaminhamentos precoces somados a uma pobre investigação inicial, seja por falta de conhecimento ou boa vontade médica, resultam em gastos na saúde pública que poderiam ser evitados.

As trombocitopenias podem ocorrer devido a três mecanismos principais. São eles: diminuição de produção pela medula óssea, aumento da destruição/consumo ou também por outras causas, como sequestro esplênico (Figura 1) que podem acontecer em pacientes portadores de insuficiência hepática. Para classificar uma trombocitopenia, usualmente recorre-se como primeiro exame ao mielograma. O aumento do número de megacariócitos indica destruição associada a uma tentativa compensatória da medula óssea ou aumento do consumo. Sua diminuição indica menor produção. Geralmente, contagens plaquetárias superiores a 50.000/mm não são acompanhadas de sangramentos importantes. Sangramentos importantes são apenas esperados com contagens inferiores a 20.000/mm. Encaminhar pacientes para um serviço especializado ou decidir por transfundir concentrados plaquetários não devem ser baseadas apenas nos exames (Guerra & Campelo, 2017).



Fonte: JC de Campos Guerra (s/d).

O projeto abordou a avaliação de prontuários de pacientes encaminhados à ambulatório de Hematologia da Faculdade Assis Gurgacz (FAG) no período entre 2018 e 2021, pelo achado de trombocitopenias ao diagnóstico primário.

O objetivo da pesquisa justifica-se em quantificar, por meio de dados tabulados, qual a porcentagem da totalidade de pacientes que foram encaminhados de forma equivocada ao setor de hematologia e analisar, por meio do perfil dos pacientes, presença ou não de envolvimento hematológico verdadeiro e o manejo posterior dos casos, tabulando os dados obtidos e analisando os dados encontrados para corroborar, ou não, com nossa hipótese.

As plaquetas têm função essencial nos mecanismos de controle hemostático. São fragmentos citoplasmáticos de megacariócitos presentes na medula óssea e encontradas na circulação sanguínea periférica, em concentração que varia entre 150.000 e 450.000/ul. Aproximadamente 70% das células são circulantes e 30% estão presentes no baço (Bain, 1986).

O tempo médio de vida das plaquetas é de 5 a 10 dias e sua remoção acontece por fagocitose essencialmente no baço (com pequena participação de macrófagos hepáticos) (Bain, 1986)

A trombocitopenia é definida por uma contagem plaquetária abaixo de 150.000/ul, mas valores entre 100 mil e 150 mil/ul não necessariamente são sinônimos de uma doença e não vem acompanhados de sangramentos importantes. Os mecanismos que levam à trombocitopenia podem ser a redução na produção, redução na sobrevivência e redistribuição plaquetária no sistema circulatório (BVS)

A produção é reduzida em condições que comprometem a atividade hematopoiética como infecções, toxinas, drogas, anemia megaloblástica, fibrose medular, neoplasias metastáticas, doenças primárias da medula óssea (aplasia, leucemias agudas, mielodisplasias).

A sobrevivência reduzida pode estar relacionado a condições imunes (trombocitopenias auto e alo imunes) ou à ativação e consumo periférico das plaquetas (PTT, CIVD) (Lorenzi,1992). As plaquetas podem ser retidas em uma proporção maior do que a fisiológica nas situações associadas com esplenomegalia, como é habitual da esplenomegalia associada com hipertensão portal e consequentemente cirrose (Lorenzi,1992).

A trombocitopenia eventualmente não é real, porque em inúmeras situações observa-se valores artificialmente reduzidos, conhecidas como pseudotrombocitopenias ou trombocitopenias arte fatuais (Naoum & Naoum, 2008).

A pseudotrombocitopenia consiste na contagem baixa de plaquetas em amostras de sangue colhidas em etilenedinitrilotetraacetato (EDTA). Essa diminuição é consequente à aglutinação das plaquetas ou, mais raramente, à formação de rosetas de plaquetas em torno dos neutrófilos, um fenômeno referido como satelitismo plaquetário (Handiz et al., 1995; Rodak, 2002). A aglutinação das plaquetas pode resultar na formação de grumos de tamanho similar aos dos leucócitos, e o contador automático é incapaz de distinguir tais grumos, reconhecendo-os como leucócitos e fornecendo contagem falsamente elevada ou pseudo- leucocitose^{7, 8}. A falha no reconhecimento dessa alteração pode resultar em diagnósticos errôneos e tratamentos inapropriados. A análise microscópica da lâmina com esfregaço a fresco, pode ser importante na identificação de pseudotrombocitopenias, macroplaquetas e alterações morfológicas das linhagens hematopoiéticas (Guerra, 2008).

Embora seja difícil avaliar a frequência com que esse fenômeno ocorre, acredita-se que sua incidência seja maior em pacientes hospitalizados, especialmente os portadores de doenças hepáticas, autoimunes e neoplásicas (Schrezenmeier, 2008).

A abordagem inicial de pacientes com plaquetopenia deve necessariamente incluir as condições da identificação, se o exame inicial foi realizado na avaliação de um distúrbio hemorrágico ou não, a duração e as características clínicas do sangramento, eventualmente observado, além da coexistência com outras manifestações, como febre, emagrecimento, dores ósseas e articulares. É essencial investigar o uso anterior e atual de medicações, antecedentes mórbidos pessoais - incluindo etilismo, doenças hepáticas e imunes, infecções crônicas como: hepatites B e C e HIV, procedimentos invasivos extrações dentárias, cirurgias, biópsias e, se do sexo feminino, presença ou não de gravidez (Naoum & Naoum, 2008).

Trombocitopenia, assim como anemia, é muito mais um sintoma que um diagnóstico. É a forma mais comum de doença hemorrágica adquirida. O conjunto de dados clínicos e laboratoriais irá fornecer as informações necessárias ao início da investigação da causa da trombocitopenia na maioria dos casos (Berkman, et. al, 1991).

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, de coleta retrospectiva e transversal, de abordagem quantitativa. O estudo de corte transversal tem como característica principal a observação das variáveis, podendo estar associada aos casos, aos indivíduos, ou de outros tipos de dados, sendo realizado o corte de um determinado período de tempo (Pereira et al., 2018). Trata-se de um estudo retrospectivo, com coleta de dados de prontuários armazenados no ambulatório de hematologia da clínica FAG no período de 2018-2021. Foram avaliados todos os pacientes encaminhados ao ambulatório de hematologia da FAG, e foram incluídos no projeto os casos encaminhados devido à avaliação de trombocitopenia. As seguintes variáveis foram analisadas: idade, sexo, histórico familiar, etnia, profissão, existência de sangramento, tipo de sangramento, duração do sangramento, data do primeiro diagnóstico, origem do encaminhamento, exames complementares, doenças prévias, procedimentos invasivos anteriores, comorbidades e medicações em uso. Foram incluídos na pesquisa homens e mulheres com suspeita de trombocitopenia. Foram excluídos da pesquisa pacientes com demais queixas hematológicas em avaliação primária.

Foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a coleta de dados, tendo em vista que o estudo analisou prontuários de homens e mulheres dessa unidade, cerca de 500 prontuários (incluindo arquivo morto) o que inviabilizaria o TCLE individualmente e também porque não houve contato do pesquisador com os pacientes do estudo, foi feita apenas a análise de prontuários manuais. O estudo seguiu todas as normas e preceitos éticos de pesquisa envolvendo seres humanos, em conformidade com a Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Os dados necessários para a realização dessa pesquisa foram obtidos por meio de pesquisa dos prontuários fornecidas por funcionários e armazenados no ambulatório de hematologia da clínica FAG. As informações retiradas dos prontuários foram: idade, sexo, histórico familiar, etnia, profissão, existência de sangramento, tipo de sangramento, duração do sangramento, data do primeiro diagnóstico, origem do encaminhamento, exames complementares, doenças prévias, procedimentos invasivos anteriores, comorbidades, medicações em uso e diagnóstico final daqueles que foram avaliados ou não estavam com acompanhamento em andamento.

3. Resultados e Discussão

Os resultados obtidos foram captados no banco de dados do ambulatório de Hematologia da Faculdade Assis Gurgacz (FAG) no período entre 2018 e 2021. A Tabela 1 apresenta um panorama destes pacientes encaminhados ao setor de hematologia.

Tabela 1 - Dados dos pacientes.

Sexo	Feminino	39%
	Masculino	61%
Alterações hematológicas	Nenhuma	89%
	Anemia	3%
	Neutropenia	2%
	Leucopenia	4%
	Outras	2%
Exames complementares	Gama GT	4%
	Sem alterações	96%
Procedimentos invasivos anteriores	Gravidez	24%
	Cirurgias	44%
	Extração dentária	32%
Resultado preliminar	Com trombocitopenia	20%
	Sem trombocitopenia	80%

Fonte: Autores (2023).

Com base na análise de dados, entre homens e mulheres: a maioria dos pacientes são do sexo masculino, com idade média de 54 anos, diagnosticados, mesmo sem alterações hematológicas importantes, com históricos de cirurgias e/ou extrações dentárias prévias, sem sangramentos importantes e exames complementares sem alterações. Já, entre as mulheres, parte das pacientes encaminhadas estavam grávidas ou em período pós-puerpério imediato.

Contudo, é possível inferir, com bases nos resultados de procedimentos invasivos anteriores, relações existentes para um “falso-positivos” de trombocitopenia. Uma vez que se sabe que histórico de procedimentos dentários, obstétricos e outras intervenções cirúrgicas sem sangramentos importantes ou necessidade de transfusão corroboram para a não presença de doença hematológica verdadeira e também podem afetar a contagem plaquetária por um curto período-não indicando necessariamente doença.

Entende-se que muitos dos pacientes encaminhados para o hematologista não possuem, de fato, trombocitopenia, afinal, temos como indicador as gestantes, que em nossos estudos são 24%, e possuem um número de plaqueta diminuído devido a sua condição (Petersen et al., 2006).

Visto que, a trombocitopenia gestacional, contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm³ ocorre em 4,4% a 11,6% das gestações e, destas, 22% relacionam-se com pré-eclâmpsia grave e síndrome HELLP e 11% com PTI. Dentre as demais causas, estão síndrome antifosfolípida, coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia dilucional, neoplasia mieloproliferativa e deficiências nutricionais (Kelton, 2002; Gernsheimer, 2012).

A trombocitopenia é a segunda principal causa de distúrbios sanguíneos na gravidez, atrás da anemia, podendo cursar com complicação em 7% a 10% de todas as gestações. A gravidez aumenta a urgência de estabelecer a causa da trombocitopenia e fazer opções de cuidados extras devido à possibilidade de problemas que afetam tanto a paciente quanto o feto. Além disso, as causas de trombocitopenia diferem a depender do trimestre gestacional, contagem de plaquetas e o estado de saúde do paciente (Loustau et al. 2014; Yan et al., 2015).

Ainda foi verificado, mesma em baixas quantidades, casos de neutropenia e leucopenia, a saber: as neutropenias são definidas pela diminuição da contagem de neutrófilos em relação aos valores de referência para idade e raça. Para indivíduos

adultos brancos é caracterizada quando há menos de 1.800 neutrófilos/mm³ de sangue, para adultos negros quando há menos de 1.500 neutrófilos/mm³ de sangue (Hamerschlak et al. 2008; Oliveira, 2007).

A leucopenia é definida como contagem de células brancas sanguíneas < 3500/mm³. A agranulocitose predispõe os pacientes à sepse neutropênica e apresenta uma taxa de mortalidade de 3% a 4% nos pacientes afetados. O mecanismo fisiopatológico é incerto, mas há evidências de uma base imunológica. Um efeito hematológico menos comum associado ao uso de clozapina inclui neutropenia benigna, que ocorre em até 22 por cento dos pacientes. Nos pacientes com menos de 3500/mm³ leucócitos deve-se checar a contagem de células brancas sanguíneas quinzenalmente para determinar se isso é uma neutropenia transitória ou aparecimento de agranulocitose (Young et al., 1998).

Outrossim, em casos de cirurgias ou extrações dentárias, também é possível que haja alteração nos índices, não sendo, de igual modo, parâmetro único para um diagnóstico de trombocitopenia. Além disso, a não presença de sangramentos importantes após procedimentos cirúrgicos invasivos ou então a simples análise microscópica da lâmina com esfregaço a fresco- quando identificadas agrupamentos de plaquetas ou "grumos"- solidifica a hipótese de ausência de doença verdadeiramente hematológica e por vezes presença ou não de condição de pseudotrombocitopenia ou trombocitopenia não verdadeira.

Rizzatti e Franco (2008) afirmam que muitos pacientes não relatam história de sangramento de forma espontânea a menos que sejam especificamente inquiridos. Dessa forma, devido à sensibilidade neste tipo de inquérito, na detecção de alterações na hemostasia primária ou secundária, a história odontológica torna-se essencial na avaliação clínica do paciente com alteração hemorrágica (Rizzatti & Franco, 2001).

O estudo aponta ainda que 96% dos exames complementares resultaram sem alterações, contudo, o diagnóstico precoce e sem maior aprofundamento leva a um diagnóstico superficial e um número exorbitante de pacientes encaminhados, sem a real necessidade para o hematologista.

Neste sentido, associado a uma boa anamnese e a um exame físico completo, avaliação laboratorial do coagulograma torna-se, também, de fundamental importância na prevenção de determinadas coagulopatias durante os procedimentos dentários (Schrezenmeier, 2008).

A análise de parâmetros como contagem de plaquetas, tempo de sangramento, tempo de tromboplastina parcial ativada (PTTa), tempo de protrombina (TAP) e índice de normalização internacional (INR) são suficientes para diagnosticar determinadas coagulopatias e prever danos severos (Berkman, et. al, 1991).

Doenças relacionadas à hemostasia primária serão diagnosticadas principalmente nas alterações referentes ao tempo de sangramento e a contagem de plaquetas. São exemplos dessas nosologias: a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), doença de Von Willebrand, trombastenia de Glanzmann e síndrome de Bernard-Soulier (Rizzatti & Franco, 2001).

Distúrbios hemorrágicos adquiridos, muitas vezes, são secundários a doenças sistêmicas. Sangramento cutâneo ou mucoso pode ser o quadro de apresentação de uma hepatopatia, nefropatia grave, hipotireoidismo ou uma manifestação de falência da medula óssea. Síndrome de Cushing, paraproteinemias ou amiloidose, ocasionalmente, também podem manifestar-se dessa forma.

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) pode iniciar-se com sangramento ou com manifestações vaso oclusivas e o fator subjacente, causador da CIVD, pode não ser imediatamente óbvio em certos casos (câncer oculto, por exemplo). Os vícios alimentares, as síndromes de má-absorção e as diarreias crônicas também podem ser os fatores responsáveis pelas coagulopatias adquiridas em uma minoria dos casos (Rizzatti & Franco, 2001).

Estima-se que alguns casos relatados sejam de TID, a trombocitopenia induzida por drogas (TID) é a condição de alta prevalência, especialmente em pacientes hospitalizados, e nem sempre é de diagnóstico e manejo fáceis.

Antibióticos contendo o anel beta-lactâmico como penicilina, meticilina, ampicilina e uma série de cefalosporinas, podem causar TID em raras situações. O modo de instalação da trombocitopenia é variável, podendo ocorrer após semanas de exposição. O mecanismo também é imunomediado e o manejo exige apenas a suspensão da droga (Lourenço, 2004).

As drogas contendo sulfa podem causar trombocitopenia. Existe uma forma em que ocorre grave redução da contagem de plaquetas algumas semanas após a ingestão da droga, com manifestações hemorrágicas. O mecanismo é a produção de anticorpos antiplaquetas dependentes da droga. Por outro lado, existe outra forma de instalação mais lenta, gradual e mais frequente com a associação trimetoprim-sulfametoxazol, especialmente em pacientes com infecção pelo HIV, ou transplantados em uso de azatioprina. Além do mecanismo imunomediado parece também haver perturbação da trombopoese (Lourenço, 2004; Stübner et al. 2004).

Embora as drogas antipsicóticas tenham um alto índice terapêutico, estas estão associadas a uma variedade de efeitos adversos na maioria dos pacientes que as utilizam (Umbricht & Kane, 1996). Estas drogas podem causar trombocitopenia, embora o efeito mais frequente seja a leucopenia com neutropenia.

Apesar da frequência relativamente baixa, é prudente a realização de hemogramas seriados em pacientes tratados com estes medicamentos, como a clozapina. O tratamento com ácido valproico pode causar trombocitopenia que, em geral, resolve-se espontaneamente, apesar da continuidade da droga. O mecanismo é pouco conhecido, mas parece haver redução da trombopoese e o efeito é proporcional à dose administrada (Lourenço, 2004).

Todas as medicações usadas pelo paciente devem ser cuidadosamente documentadas. Questões específicas sobre o uso de aspirina, anti-inflamatórios não-esteroidais, anticoagulantes orais e corticosteroides são especialmente importantes. Anticoncepcionais orais, vitaminas e suplementos alimentares podem não ser vistos como medicações pelo paciente e também devem ser abordados (Rizzatti & Franco, 2001).

4. Conclusão

Conforme avaliado, grande parte dos casos de trombocitopenia enviado ao ambulatório de Hematologia da Faculdade Assis Gurgacz (FAG) não tem diagnóstico confirmado de trombocitopenia, considerando-se pseudotrombocitopenia, seja por motivos de gravidez ou medicamentosa, como o nosso estudo sugeriu.

O estudo é recente e sugerem-se maiores pesquisas acerca do assunto, pois não se encontrou publicações específicas nesse ramo, tendo que nos enveredarmos por diversos ramos para chegarmos a uma possível conclusão, sabendo que estamos longe de esgotar qualquer análise, pelo contrário, sabemos que é apenas o início de uma grande investigação a ser desenvolvida.

Contudo, conforme o caso relatado e as publicações referenciadas, é de extrema importância o seu diagnóstico correto, a fim de iniciar o tratamento devido de forma mais rápida e efetiva, podendo então evitar complicações e sendo possível proporcionar um melhor prognóstico ao paciente. É importante ressaltar que é preciso de um aprofundamento em cada caso para conseguir correlacionar os sinais e sintomas dessa doença, para assim conseguir fazer diagnósticos diferenciais ou mesmo para confirmar.

Novas pesquisas para verificar os diagnósticos precoces, considerando-se pseudotrombocitopenia, dentre outros fatores, são necessárias para identificar as fragilidades do pronto atendimento e encaminhamento ao hematologista sem prévia investigação, assim como, fomentar e melhorar as estratégias para o aumento de um diagnóstico mais preciso e uma orientação mais assertiva na relação médico-paciente.

Referências

- Bain, B. (1986) *Células Sanguíneas*. (3a ed.), Masson do Brasil.
- Berkman, N. et al. (1991). EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literatures. *Am J Hematol*, 36, 195-201.
- BVS: *Atenção Primária em Saúde*. Qual a abordagem diagnóstica inicial em pacientes com plaquetopenia? Disponível em: <https://aps.bvs.br/aps/qual-a-abordagem-diagnostica-inicial-em-pacientes-com-plaquetopenia/>.
- Gernsheimer, T. B. (2012). Thrombocytopenia in pregnancy: is this immune thrombocytopenia or...? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 198-202.
- Guerra, J. C. C. (2008) *O laboratório clínico nas coagulopatias*. Atualização clínico e laboratorial. Departamento de Patologia Clínica-HIAE Centro de Hematologia de São Paulo. São Paulo.
- Guerra, J. C. De C., Campelo, D. H. C. (2017) *Trombocitopenias e Trombocitopatias*. <https://www.einstein.br/Documentos%20Compartilhados/Trombocitopenia%20e%20trombocitopatias.pdf>.
- Handin, R. I., Lux, S. E., Stossel, T. P. (1995) *Blood: principles, practice of hematology*. J.B. Lippincott.
- Kelton, J. G. (2002). Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood Rev.* 16:43-6.
- Lorenzi, T. (1992) *Manual de hematologia: propedêutica e clínica*. (7a ed.), Guanabara Koogan.
- Lorenzi, T. (2006) *Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica*. (4a ed.), Guanabara-Koogan.
- Loustau, V., Debouverie, O., Poitrine, et al. (2014). Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol* 166:929–935.
- Lourenço, D. M. In: Zago, M. A., Falcão, R. P., Pasquini, R. (2004) *Hematologia fundamentos e prática*. Atheneu, 764-770.
- Naoum, P. C., & Naoum, F. A. (2008) *Hematologia Laboratorial: eritrócitos*. (2a ed.), Edição da academia de ciência e tecnologia, p41-101
- Oliveira, R. A. G. (2007) *O leucograma na clínica*. In: Oliveira, R.A.G. *Hemograma: como fazer e interpretar*. Editora Livraria Médica Paulista, 22, 312-345.
- Pereira, A. S., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM. https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica_final.pdf
- Petersen, K. Fuentes, R. & Lacassie, H. J. (2006) Trombocitopenia y embarazo. *Rev. Chil. Anestesia*, 35: 165-171 (Diciembre)
- Rizzatti E. G., & Franco R. F. (2001) Diagnostic investigation of bleeding disorders. *Medicina, Ribeirão Preto*, 34, 238-247
- Rodak, B. F. (2002) *Hematology: clinical principles and applications*. Philadelphia: W.B. Saunders Company,
- Schrezenmeier, H. et al. (1995) *Anticoagulant-induced pseudothrombopenia and pseudoleukocytosis*. *ThrombHaemost*, 73, 506-13.
- Stübner, S., Grohmann, R., Engel, R. et al. (2004) Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 37(1), S70-S78.
- Umbricht, D., & Kane, J. M. (1996) Medical complications of new antipsychotic drugs. *Schizophr. Bull.*, 22(3), 475-483. <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>
- Yan, M., Malinowski, A. K. & Shehata, N. (2015). Thrombocytopenic syndromes in pregnancy. *Obstetric Medicine* 0(0) 1–6
- Young, C. R., Bowers Jr, M. B., & Mazure, C. M. (1998) Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr. Bull.*, 24(3), 381-390 <<http://www.scholargoogle.com.br>>