

# recomendações

## Atualização de Condutas em Pediatria

Departamentos Científicos SPS  
Gestão 2016-2019

# 81

Agosto  
2017



**Departamento de  
Oftalmologia**

Exame  
oftalmológico em  
crianças: quando  
e por quê?

**Departamento de  
Otorrinolaringologia**

O impacto do  
clima seco na  
saúde nasal

**Departamento de  
Hematologia e Hemoterapia**

Trombocitopenia  
Imune Primária  
em Pediatria:  
novas diretrizes



Diretoria de Publicações  
**Sociedade de Pediatria de São Paulo**

[www.spsp.org.br](http://www.spsp.org.br)

# Trombocitopenia Imune Primária em Pediatria: novas diretrizes

A Trombocitopenia Imune Primária ou Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) é uma doença autoimune adquirida, com menos de  $<100.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$  e nem sempre acompanhada de sangramentos.<sup>1</sup> A intensidade do sangramento é inversamente proporcional ao número de plaquetas e, quando essas estão  $\leq 20.000/\text{mm}^3$ , o risco de hemorragia é maior.<sup>2</sup>

Na suspeita clínica de PTI deve-se ter em mente a necessidade de excluir outras doenças (SIDA, hepatite C, citomegalovírus, dengue, *Helicobacter pylori*, doenças autoimunes, leucemia, aplasia de medula óssea) ou uso de medicamentos e o risco de sangramentos.<sup>2,3</sup> Alguns antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais, paracetamol, mucolíticos e a vacina MMR podem estar associados à plaquetopenia.<sup>4</sup>

O seguimento das crianças com PTI permitiu observar que muitas delas normalizavam as plaquetas em até 12 meses de evolução. Assim, tornou-se mais adequado considerar com PTI crônica aqueles pacientes com mais de 12 meses de plaquetopenia.<sup>1,2</sup> PTI recém-diagnosticada é aquela com até três meses de evolução, com sangramento mais intenso, e geralmente na pele (equimoses, petéquias). Considera-se PTI persistente quando não ocorre remissão ou resposta ao tratamento entre 3-12 meses do diagnóstico.<sup>1,2</sup>

## Fatores associados

Quando se tem antecedente de infecção viral nos últimos 30 dias do quadro, geralmente a resolução da PTI é mais rápida.<sup>1</sup> Variáveis como idade acima de 10 anos, plaquetas acima de  $50.000/\text{mm}^3$ , sangramento leve e início insidioso (há mais de 14 dias) podem sugerir evolução para a forma crônica.<sup>1,2</sup>

## Diagnóstico diferencial

A possibilidade do diagnóstico de leucemia aguda ou aplasia de medula óssea em criança com quadro clínico típi-

### Autora:

Sandra Regina Loggetto

### DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

Gestão 2016-2019

### Presidente:

Célia Martins Campanaro

### Vice-presidente:

Miriam Verônica Flor Park

### Secretário:

Andrea Angel

### Membros:

Ana Cláudia Carramaschi Villela Soares, Adriana Seber, Beatriz Salles Aguiar, Fernando Luiz Lupinacci, Helaine Cristina de Castro, Helena Reis M. Silva, Josefina A. P. Braga, Julie Anne Colnago Soares, Jorge David A. Carneiro, Katharina Nelly Tobos, Luiz Gonzaga Tone, Marcela Vieira dos Santos, Maria Lucia Martino Lee, Maria Lydia M. de Andréa, Maria Pizza, Marimília Teixeira Pita, Mary Hokazono, Mina Halsman, Mônica Pinheiro de A. Verríssimo, Patrícia Belintani B. Fonseca, Paula Bruniera, Paula Gracielle Guedes Granja, Paulo Taufi Maluf Jr., Roberto Augusto Plaza Teixeira, Sandra Regina Loggetto, Sidnei Epelman, Wellington Luiz Mendes.

co de PTI (previamente hígida, infecção viral recente, exame físico apenas com sinais de sangramentos, hemograma somente com plaquetopenia) é mínima.<sup>5</sup> Apesar da falta de evidências que justifiquem a coleta do mielograma para o diagnóstico de PTI, esse exame deve ser realizado sempre que houver sinais/sintomas diferentes de sangramento (ex: esplenomegalia), outras alterações no hemograma (ex: anemia, neutropenia) ou antes de se iniciar corticoide.<sup>2,6</sup> Também é importante excluir trombocitopenia hereditária nas crianças pequenas (histórico familiar, morfologia das plaquetas).<sup>7</sup>

### **Tratamento da PTI recém-diagnosticada**

Considerando-se que a evolução natural da PTI é remissão espontânea em até 12 meses, quando devemos indicar o tratamento? Revisão de literatura mostrou que as opções terapêuticas em crianças com PTI recém-diagnosticada e sangramento ativo, quando as plaquetas estão abaixo de 30.000/mm<sup>3</sup>, são a imunoglobulina intravenosa (IgIV), corticosteroides ou a imunoglobulina anti-D intravenosa (Iganti-D). Lembrar que a Iganti-D só pode ser utilizada em pacientes Rh positivos, com Coombs Direto negativo e não esplenectomizados.<sup>8</sup> Quando houver necessidade de aumento rápido das plaquetas e dificuldade na obtenção da

#### **Quadro 1 – Possíveis esquemas terapêuticos para o tratamento da PTI recém-diagnosticada**

<b>Medicação</b>	<b>Dose</b>
Imunoglobulina intravenosa	0,8g/kg dose única OU 1g/kg/dia por 2 dias seguidos
Imunoglobulina anti-D intravenosa	75microg/kg dose única OU 25microg/kg/dia por 2 dias seguidos
Prednisona oral	2mg/kg/dia por 14 dias OU 4mg/kg por 21 dias
Metilprednisolona intravenosa	5mg/kg/dia por 5 dias OU 30mg/kg/dia (máximo 1.000mg/dia) por 3 dias OU 30mg/kg/dia por 3 dias, 20mg/kg/dia por 4 dias e subsequente redução com 10, 5, 2 e 1mg/kg/dia por 7 dias cada

Fonte dos dados: Loggetto et al, 2013.<sup>8</sup>

IgIV, a metilprednisolona intravenosa (metil IV) pode ser utilizada.<sup>8</sup> As doses sugeridas estão no Quadro 1 e o resultado do tratamento no Quadro 2.

Vale destacar que, independente do tratamento, cerca de 1,7% das crianças evoluem com hemorragia grave, incluindo em sistema nervoso central.<sup>9</sup> A esplenectomia pode ser uma opção quando não há resposta ao corticoide ou às imunoglobulinas e o sangramento grave persiste com profilaxia contra agentes encapsulados (pneumococo, meningococo, hemófilos b) através de vacinas e penicilina profilática, por pelo menos dois anos.<sup>8</sup>

### Tratamento da PTI crônica

O tratamento deve ser do paciente e não da contagem plaquetária. Assim, quando a clínica de sangramento persiste, as medicações utilizadas são as mesmas da PTI recém-diagnosticada. Porém, a resposta pode não ser adequada. Nessa situação, outras opções podem ser utilizadas na dependência da experiência do hematologista pediatra que está acompanhando o caso.

A dexametasona pode ser mais uma tentativa terapêutica antes da esplenectomia.<sup>8</sup> Em Pediatria, a esplenectomia pode ser indicada na PTI crônica com sangramento recorrente e refratário ao tratamento medicamentoso, resultando na res-

### Quadro 2 – Resposta ao tratamento medicamentoso da PTI recém-diagnosticada

Tratamento	Taxa de resposta após 24 horas*
IgIV dose única x Iganti-D n=105	77% x 72%
IgIV 2 dias x Iganti-D** n=81	98% x 76% (p=0,017) Após 7 dias: IgIV: 100% pacientes com resposta Iganti-D: 12% pacientes com resposta
Metilprednisolona IV alta dose n=16e	69%
* plaquetas >20.000/mm <sup>3</sup> ** Iganti-D: queda de hemoglobina Fonte dos dados: Loggetto et al, 2013. <sup>8</sup>	

### Referências:

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113:2386-93.
2. Braga JA, Loggetto SR, Hoepers AT, Bernardo WM, Medeiros L, Verissimo MP. Guidelines on the diagnosis of primary immune thrombocytopenia in children and adolescents: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira - 2012. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35:358-65.
3. Cirasino L, Robino AM, Cattaneo M, Pliotelli PE, Pogliani EM, Morra E, et al. Reviewed diagnosis of primary and secondary immune thrombocytopenic purpura in 79 adult patients hospitalized in 2000-2002. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22:1-6.
4. Bertuola F, Morando C, Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Capuano A, Perilongo G, et al. Association between drug and vaccine use and acute immune thrombocytopenia in childhood: a case-control study in Italy. *Drug Saf*. 2010;33:65-72.
5. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152:345-7.
6. Segel GB, Feig SA. Controversies in the diagnosis and management of childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:318-24.
7. Bader-Meunier B, Proulle V, Trichet C, Debray D, Gabolde M, Yvart J, et al. Misdiagnosis of chronic thrombocytopenia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:548-52.
8. Loggetto SR, Braga JA, Verissimo MP, Bernardo WM, Medeiros L, Hoepers AT. Guidelines on the treatment of primary immune thrombocytopenia in children and adolescents: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira - 2012. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35:417-27.
9. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld EJ, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008;112:4003-8.
10. Loggetto SR, Braga JA, Verissimo MP, Bernardo WM, Medeiros L, Hoepers AT [homepage on the Internet]. Diretriz de trombocitopenia imune primária (PTI) em crianças e adolescentes Tratamento [cited 2017 Jan 23]. Available from: [http://formus.datasus.gov.br/novoimgarq/24326/4139592\\_345331.pdf](http://formus.datasus.gov.br/novoimgarq/24326/4139592_345331.pdf).

posta hematológica completa ou parcial em 80% dos casos.<sup>8</sup> O aumento das plaquetas no pós-operatório imediato e a resposta anterior adequada ao corticoide ou a IgIV são fatores preditivos de boa resposta a esplenectomia.<sup>8</sup>

O anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabem apresenta resposta em adultos com PTI crônica, porém faltam estudos randomizados em Pediatria.<sup>8</sup>

Atualmente existem evidências científicas para se indicar o uso de uma nova classe de medicamentos chamada agonista do receptor da trombopoietina. O eltrombopag está aprovado nos Estados Unidos e na Europa para crianças acima de um ano de idade com PTI crônica e risco de sangramentos, e que não responderam adequadamente a corticosteroide, imunoglobulina intravenosa ou esplenectomia.<sup>10</sup>

### Recém-nascido de mãe com PTI

Recém-nascidos (RN) de mães com PTI são uma preocupação no berçário pelo possível risco de sangramento em sistema nervoso central. Revisão da literatura observou prevalência de plaquetopenia nesses RN entre 15-50% quando a mãe tinha 50.000-100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> e entre 4,9-44% na plaquetopenia grave (<50.000/mm<sup>3</sup>).<sup>2</sup>

A mesma revisão de literatura sugeriu que o tratamento pode ser indicado quando as plaquetas do RN estiverem ≤50.000/mm<sup>3</sup> ou com 50.000-100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> com sinais de sangramento. O tratamento de escolha é a IgIV 1g/kg/dia, por dois dias.<sup>8</sup>

O tempo de doença, a gravidade da PTI, o tratamento realizado (esplenectomia antes da gestação, tratamento durante a gestação ou antes do parto) e o tipo de parto não foram fatores maternos que estiveram associados com a incidência da trombocitopenia no recém-nascido.<sup>2</sup>

Os fatores de risco encontrados para a plaquetopenia no RN foram <50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> na mãe no momento do parto, idade materna (30 ± 5,3 *versus* 25,3 ± 3,8 anos, *p*<0,05) e sexo masculino. A presença de autoanticorpos antiplaquetas na mãe levou a maior tempo de plaquetopenia. É fundamental o monitoramento desse RN nos primeiros dias de vida porque foi observado aparecimento da plaquetopenia transitória até o 4º dia de vida.<sup>2</sup>