

Trombocitopenia Imune Crónica: Caso clínico e Revisão da Literatura

Joana Patrício Crisóstomo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Doutora Cristiana Mafalda Mendes Carvalho

maio de 2022

Agradecimentos

Agradeço a todos aqueles que me ajudaram a tornar este projeto possível, principalmente:

À Doutora Cristiana Carvalho, minha orientadora, por acreditar neste projeto desde o início e torná-lo concreto, por todo o tempo e paciência despendida e pela disponibilidade sempre demonstrada.

Aos meus pais pelo amor incondicional e dedicação, por terem planeado o melhor para mim e nunca terem deixado de acreditar em mim.

Aos meus tios, primos e avó por acreditarem em mim desde o início e por me apoiarem sempre ao longo deste percurso.

Agradecer à minha tia por ser o meu ídolo e por ser uma das razões que me levou a seguir este percurso.

Destacar a minha prima em todos os aspetos positivos ao longo de todos estes anos e, agradecer-lhe porque é um exemplo na minha vida.

Queria agradecer ao meu namorado, que nunca vou conseguir agradecer o suficiente por todo o apoio, paciência, insentivo e por nunca ter deixado de acreditar em mim.

Ao meu par de estágio, que me acompanhou e aturou durante estes seis anos, apoiando-me e acreditando sempre em mim. Agradecer-lhe por me ter ajudado na realização deste trabalho.

Aos meus gatos por todo o carinho, afeto e pelo seu efeito maravilhoso de anti-stress.

Finalmente, agradecer aos meus amigos, em especial a dois, pela amizade, paciência, dedicação e disponibilidade para tudo e a qualquer momento.

Resumo

As plaquetas são responsáveis pela hemóstase primária através de processos de adesão e agregação plaquetária. Estas células provêm dos megacariócitos e têm um tempo de vida entre 7 a 14 dias, acabando por ser destruídas no baço.⁽¹⁾

A Trombocitopenia Imune (PTI), anteriormente designada por Púrpura Trombocitopénica Idiopática ou Imune, é uma doença autoimune que afeta tanto crianças como adultos. Esta fisiopatologia é caracterizada pela diminuição do valor das plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$ e, pelo risco aumentado de discrasia hemorrágica.⁽²⁾ Verifica-se uma produção abundante de autoanticorpos com alvo na membrana das plaquetas.⁽¹⁾ Epidemiologicamente afeta 2 a 5 crianças em 100 000, sendo a principal causa de trombocitopenia sintomática em idade pediátrica.^(1,7)

A PTI subdivide-se em Primária, caracterizada por trombocitopenia isolada, ou em Secundária, todas as outras causas imunomediadas de trombocitopenia, com exceção da forma primária. A PTI primária pode ser classificada em recém diagnosticada (< 3 meses), persistente (3 – 12 meses) ou crónica (≥ 12 meses).⁽²⁾

Na maioria dos casos, aparecem subitamente hemorragias mucocutâneas, com confirmação laboratorial de trombocitopenia isolada (plaquetas < $100 \times 10^9/L$) e um esfregaço de sangue periférico normal. O diagnóstico é feito por exclusão de PTI secundária e de outras causas de trombocitopenia.⁽⁵⁾

O tratamento é feito consoante as manifestações clínicas, com recurso a fármacos de primeira linha (corticoides, imunoglobulina intravenosa e anti-D). Caso não se verifique resposta a estes fármacos, pondera-se a utilização de intervenções de segunda linha (esplenectomia) ou fármacos de segunda linha (agonistas do recetor da trombopoietina, rituximab e micofenolado de mofetil).⁽⁵⁾

Nas crianças o prognóstico é geralmente muito bom, com uma percentagem alta de remissão da doença, sendo a mortalidade muito rara.^(17,35) Aproximadamente 20 a 30% dos casos evoluem para PTI crónica.⁽¹⁰⁾

No presente trabalho procede-se à descrição de um caso clínico de uma criança do sexo masculino com 4 anos, diagnosticado no segundo ano de vida com PTI Persistente, tendo evoluído para uma forma Crónica. Neste momento a criança referida encontra-se

sob terapêutica com fármaco de segunda linha, apresenta uma boa resposta e ausência de recidivas.

Com base neste caso clínico, realizou-se uma revisão da literatura sobre Trombocitopenia Imune Crónica, procurando identificar e demonstrar a complexidade da sua abordagem e tratamento.

Palavras-chave

Trombocitopenia Imune;Primária;PTI;Crónica;Crianças;Plaquetas;Hemorragia

Abstract

Platelets play a main role in primary hemostasis through platelet adhesion and aggregation. These cells are formed by precursor cells called Megakaryocytes and are destroyed in the spleen within 7 to 14 days.⁽¹⁾

Immune thrombocytopenia (ITP), previously known as Idiopathic/ immune thrombocytopenia purpura, is an autoimmune disease that affects both children and adults. It is characterized by low platelet counts (less than $100 \times 10^9/L$) and increased risk of bleeding.⁽²⁾ In this disorder autoantibodies target the platelets' membrane antigens.⁽¹⁾ It affects 2 to 5 children in 100 000, being the main cause of symptomatic thrombocytopenia in the Paediatric population.^(1,7)

ITP can be divided into primary, characterized by isolated thrombocytopenia, and secondary. The latest includes all other immune-mediated thrombocytopenia with an underlying cause. Primary ITP can be categorized into Newly Diagnosed (<3 months), Persistent (3-12 months) and Chronic (≥ 12 months).⁽²⁾

Typically presents with sudden onset of mucocutaneous hemorrhages, confirmed by full blood count with isolated thrombocytopenia (platelet count $<100 \times 10^9/L$) and normal blood film. Primary Immune thrombocytopenia is diagnosed by exclusion of secondary ITP and elimination of all other possible causes of thrombocytopenia.⁽⁵⁾

Treatment is based on the clinical manifestations. First line medications include corticosteroids, intravenous immunoglobulins, and anti-D. If patients do not respond to standard treatment, then second line interventions (splenectomy) or agents (thrombopoietin receptor agonist, rituximab, mycophenolate mofetil) are considered.⁽⁵⁾

Children tend to have a good prognosis with high chances of remission and low mortality rates.^(17,35) Approximately 20 to 30% of the cases develop chronic ITP.⁽¹⁰⁾

During this paper I aim to discuss/ explore the case study of a 4-year-old male initially diagnosed with Persistent ITP in his second year of life, which is now chronic. At present, this patient is receiving a second line agent with good clinical response and no relapses.

Based on this clinical case, I have done a literature review on Chronic Immune thrombocytopenia, aiming to identify and understand the complexity of its clinical approach and treatment.

Keywords

Immune Thrombocytopenia;Primary;PTI;Chronic;Childhood;Platelets;Bleeding

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Acrónimos	xv
Capítulo 1. Introdução	1
Capítulo 2. Metodologia	2
Capítulo 3. Trombocitopenia Imune	3
3.1. Definição	3
3.2. Fisiopatologia	4
3.3. Epidemiologia	7
3.4. Manifestações clínicas	8
3.5. Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial	10
3.6. Gestão do Doente	16
3.7. Tratamento	20
3.7.1 Tratamento Inicial	23
3.7.2. Resposta ao tratamento inicial	26
3.7.3. Tratamento em crianças com PTI persistente ou crónica	27
3.7.4. Abordagem Terapêutica	32
3.8. Prognóstico	35
Capítulo 4. Apresentação de um Caso Clínico	37
4.1. Resultados dos MCDT's	40
4.2. Evolução do Doente	41
Capítulo 5. Discussão	43
Capítulo 6. Conclusão e Perspetivas Futuras	47
Bibliografia	49
Apêndice 1 – Algoritmo de Diagnostico Diferencial	53
Anexo 1 – Algoritmo de Tratamento em PTI Recém Diagnosticada	55
Anexo 2 – Algoritmo de Tratamento em PTI Persistente e Crónica	57

Lista de Figuras

Figura 1 – Representação gráfica da fisiopatologia da PTI	7
Figura 2 – Mecanismo de Ação dos Tratamentos usados na PTI	32

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Escala de Severidade de Hemorragia em Doentes Pediátricos com PTI	9
Tabela 2 – Diagnósticos Diferenciais de Trombocitopenia	11
Tabela 3 - Escala de Severidade de Hemorragia e Gestão de Doentes Pediátricos	17
Tabela 4 – Tratamento de Primeira e Segunda Linha para Crianças com PTI	21
Tabela 5 – Probabilidade de Remissão Espontânea consoante a idade	35
Tabela 6 – Resultados dos MCDT's realizados durante a avaliação do caso clínico . . .	40
Tabela 7 – Evolução do Doente durante um ano e dois meses	41

Lista de Acrónimos

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
aPTT	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
CMV	Citomegalovirus
DOACs	Anticoagulantes Orais Diretos
DvW	Doença de von Willebrand
EBV	Epstein-Barr Virus
EPAG	Eltrombopag
ESP	Esfregaço de Sangue Periférico
EV	Endovenoso
GP IIb/IIIa	Glicoproteína IIb/IIIa
GPIb	Autoanticorpos com Alvo no Complexo Glicoproteína (GP) Ib/IX
HHV-6	Herpesvirus Humano 6
Hb	Hemoglobina
IBP	Inibidor de Bomba de Protões
ICIS	Grupo de Estudo Cooperativo de Trombocitopenia Imune
Ig IV	Imunoglobulina Intravenoso
IgG	Imunoglobulina G
LDH	lactato desidrogenase
LES	Lúpus eritematoso sistémico
MCDs	Exames Complementares de Diagnóstico
MetilPDN	Metilprednisolona
PDN	Prednisolona
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PS	Fosfatidilserina
PTI	Trombocitopenia Imune Primária
SAF	Síndrome Antifosfolipídico
SMD	Síndrome Mielodisplásico

SU	Serviço de Urgência
Síndrome de TAR	Síndrome Associado a Aplasia do Rádío
TP	Tempo de protrombina
UCID	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
VASPR	Vacina Anti-Sarampo-Parotidite-Rubéola
VHB	Vírus de Hepatite B
VHC	Vírus de Hepatite C
VHS	Vírus Herpes Simplex
VIH	Vírus de Imunodeficiência Humana
WAS	Síndrome de Wiskott-Aldrich

Capítulo 1. Introdução

A hematopoiese constitui-se como um processo contínuo e responsável pela produção e reposição dos diversos elementos celulares do sangue. Produz diariamente 200 bilhões de eritrócitos, 10 bilhões de leucócitos e 400 bilhões de plaquetas. Este processo começa a partir de uma única célula, a célula estaminal ou hematopoiética pluripotencial, que através de uma série de etapas de diferenciação dá origem a diversos tipos de células.⁽¹⁾

As plaquetas constituem a primeira linha de defesa contra a hemorragia através de processos de adesão e agregação plaquetária, responsáveis pela hemóstase primária. Estas células correspondem a fragmentos celulares anucleados, provenientes da diferenciação dos megacariócitos, que estão presentes na medula óssea e dependem da ação da trombopoietina. A concentração de trombopoietina ao ser inversamente proporcional à concentração de plaquetas, permite que os valores de plaquetas se mantenham dentro dos valores normais. As plaquetas geralmente vivem aproximadamente 7 a 14 dias na circulação sanguínea e, após esse tempo, sofrem destruição pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial, presentes no baço.⁽¹⁾

O baço é um órgão linfóide secundário onde ocorre maturação e armazenamento dos linfócitos B e T, bem como a produção e liberação de anticorpos. Através dos macrófagos reticuloendoteliais, este órgão é responsável por filtrar o sangue e remover diversas partículas (exemplo: hemácias, leucócitos ou plaquetas revestidas por anticorpos, isto é, opsonizadas). Em circunstâncias normais, funciona como um reservatório, armazenando um terço do número total de plaquetas. Durante uma hemorragia, a adrenalina libertada provoca uma contração esplênica com um aumento temporário das células sanguíneas, sendo que o número de plaquetas armazenadas vai ser diretamente proporcional ao tamanho do baço.⁽¹⁾

De acordo com os valores de referência uma contagem normal de plaquetas encontra-se entre os 150 e os 450 x 10⁹/L. Um valor inferior a 150 x 10⁹/L, é designada por trombocitopenia.⁽¹⁾ A PTI é definida por uma diminuição de plaquetas inferior a 100 x 10⁹/L.⁽²⁾ A sua primeira descrição clínica, em vigor atualmente, foi efetuada pelo médico Paul Werlhof em 1735, que reportou um caso de uma adolescente de 16 anos com manifestações hemorrágicas mucocutâneas.⁽³⁾

O objetivo do presente trabalho assume-se como uma revisão da literatura sobre Trombocitopenia imune em idade pediátrica com base num estudo de caso,

contribuindo para o maior conhecimento acerca desta entidade clínica. Com apresentação do caso clínico, visamos expor a complexidade da abordagem dirigida a esta entidade patológica.

Capítulo 2. Metodologia

Para a realização desta revisão bibliográfica, foi realizada uma pesquisa de janeiro a abril de 2022, nas bases de dados *Pubmed e Uptodate*. As palavras-chave utilizadas foram *Immune Thrombocytopenia in children; Idiopathic thrombocytopenic purpura paediatric; childhood; chronic; persistente; pathophysiology; platelets; platelet destruction; immune tolerance; megakaryocytes; clinical manifestations; diagnosis; ITP treatment; Thrombopoietin analogues e Splenectomy*. Selecionaram-se artigos publicados a partir de 2000, em inglês e espanhol, cujo conteúdo abordasse crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos. Além disso, foram utilizados dados apresentados no site da Sociedade Americana de Hematologia e no livro *Tratado de Clínica Pediátrica (3ª edição) de João Manuel Videira Amaral*.

Para a descrição do caso clínico foi recolhida informação registada no processo clínico do paciente. A recolha da informação foi efetuada após obtenção do consentimento informado assinado pelo representante, neste caso a mãe, e após obtido o parecer por parte da Comissão de Ética do Hospital responsável pelo processo clínico.

Capítulo 3. Trombocitopenia Imune

3.1. Definição

A trombocitopenia, independentemente da idade, define-se como uma diminuição da concentração plaquetária abaixo dos $150 \times 10^9/L$. Na sua origem encontram-se múltiplas etiologias congênitas ou adquiridas, estando subjacentes três mecanismos principais:

1. A diminuição da produção medular associada a hipoplasia e a processos infiltrativos ou lesivos;
2. Aumento da destruição periférica por fenómenos imunológicos ou mecânicos angiopáticos;
3. Retenção esplênica por esplenomegalia congestiva ou infiltrativa.⁽¹⁾

Em 95% dos casos, a causa de trombocitopenia sintomática em crianças é a PTI.⁽¹⁾ A PTI é uma doença autoimune que atinge tanto crianças como adultos, observando-se uma diminuição transitória ou permanente das plaquetas.⁽²⁾

Ao longo dos anos tem-se verificado falta de consenso em relação à terminologia e aos critérios usados na avaliação e tratamento da PTI. Em 2007, em Itália, realizou-se a Conferência de Consenso de Vicenza que, segundo consenso internacional, a terminologia empregue até a data deixou de ser utilizada - Púrpura Trombocitopénica Idiopática ou Imune, passando a usar-se um novo termo - Trombocitopenia Imune (PTI). Neste trabalho irá ser utilizada a nova terminologia. O termo Púrpura não é apropriado, uma vez que numa grande parte dos casos as manifestações de hemorragia são mínimas ou ausentes. Por outro lado, o termo idiopático deixa de fazer sentido porque o mecanismo por trás da doença é imunológico.⁽²⁾

A PTI subdivide-se em dois grupos. Por um lado, temos a PTI primária, uma trombocitopenia isolada (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) e ausente de causas óbvias ou subjacentes. Por outro lado, a PTI secundária, que engloba todas as causas imuno-mediadas de trombocitopenia, exceto a forma primária. Esta forma inclui trombocitopenias causadas por doenças subjacentes (Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e Lúpus) ou pela exposição a fármacos/drogas. A distinção entre as duas é clinicamente importante, uma vez que apresentam uma evolução e abordagem

terapêutica distintas, isto porque na forma secundária o tratamento é direcionado à causa subjacente.⁽²⁾

Em relação à duração da doença, a PTI primária pode ser classificada em três grupos: recém-diagnosticada (<3 meses), persistente (3-12 meses) ou crónica (≥ 12 meses). A forma persistente abrange os doentes que não conseguiram uma remissão espontânea ou que não mantêm uma resposta completa na ausência do tratamento. Em cada um destes grupos podemos encontrar uma forma severa de PTI onde, independentemente da contagem de plaquetas, existe a presença de sintomas hemorrágicos que precisam de tratamento ou o reaparecimento de novos sintomas que requerem um ajuste do plano terapêutico.⁽¹⁾

3.2. Fisiopatologia

A baixa contagem de plaquetas associa-se ao facto de PTI ser um distúrbio misto que afeta a destruição e produção de plaquetas.^(2,4) Há diversos fatores que despoletam a PTI, sendo os principais a vacinação ou infeções virais.^(5,6)

A base fisiopatológica da PTI é referente a um desequilíbrio na interação entre células imunes efectoras e reguladoras. Este desequilíbrio provoca uma disfunção da tolerância imune com uma resposta humoral de anticorpos direcionados às plaquetas. Consequentemente, o seu tempo de vida diminui, passando de 7 a 14 dias para apenas algumas horas. No entanto, o mecanismo fisiopatológico exato de como uma resposta imune do hospedeiro se torna numa resposta autoimune ainda não está totalmente compreendido.^(4,7) A seguir iremos explicar em detalhe a fisiopatologia da PTI, podendo observar-se na figura 1 uma representação gráfica que irá resumir tudo o que será explicado.

Demonstrou-se que existe um desequilíbrio das células T CD4+ auxiliares (Th1/Th2), originando uma resposta desregulada das células T. Isto induz alterações no baço com amplificação do número e atividade das células T CD8+ citotóxicas. Estas por sua vez, vão intensificar a destruição das plaquetas e aumentar a sobrevivência das células B. As células B vão produzir em abundância autoanticorpos (IgG) para a corrente sanguínea, que vão opsonizar as plaquetas ao atuar nos antígenos da membrana das plaquetas, mais especificamente no complexo glicoproteína (GP) IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, VI.⁽⁷⁾ Em doentes com PTI, aproximadamente 70-80% tem autoanticorpos contra GPIIb/IIIa,

20-40% contra o complexo Ib/IX e alguns casos tem para ambos ou para outras glicoproteínas.⁽⁸⁾ A opsonização das plaquetas pelos autoanticorpos fará com que haja um comprometimento da trombopoiese e um aumento da fagocitose, apoptose e ativação do complemento.⁽⁷⁾

Considerou-se que a destruição das plaquetas, após a ligação dos autoanticorpos, ocorria apenas no baço. No baço ocorre ligação da porção Fc, presente nas imunoglobulinas, com a parte FcγRIIa e FcγRIIIa dos macrófagos teciduais do sistema reticuloendotelial. Os tratamentos de primeira linha têm como alvo estes recetores e, quando estes não são suficiente ou não se obtêm uma resposta, existe como segunda linha a esplenectomia. Contudo, verificou-se que 15 a 25% dos casos eram refratários a todos estes tratamentos, significando que tinham de existir outros mecanismos envolvidos.⁽⁸⁾

Por um lado, verificou-se que a maioria dos autoanticorpos com alvo no complexo glicoproteína (GP) Ib/IX – anti-GPIb - são resistentes aos tratamentos existentes de primeira linha. Por outro lado, recentemente vários estudos descreveram mecanismos independentes do recetor Fc. Segundo estes estudos, os autoanticorpos produzem modificações nas glicoproteínas de superfície, mais especificamente nos ácidos siálicos.⁽⁸⁾ Esta modificação designada por desialilação consiste na degradação do ácido siálico pelas enzimas sialidases.⁽⁹⁾

Os ácidos siálicos encontram-se nas porções terminais dos grupos carboidratos de glicolipídeos e glicoproteínas de todas as células e, têm um papel crucial nas interações moleculares e celulares de processos fisiológicos e patológicos. Uma das suas interações acontece durante o desenvolvimento das células imunitárias, onde se verificam modificações nas ligações dos ácidos siálicos. Em geral, parece existir uma associação entre a ativação das células imunes com uma regulação negativa destes ácidos siálicos, que estão presentes na superfície celular, possivelmente por uma sialidase específica. Estudos *in vitro* sugerem que esta perda de ácidos siálicos pode alterar características da resposta imune. Sob a visão farmacológica, os ácidos siálicos são fatores críticos na determinação do tempo de semivida das glicoproteínas em circulação. Na ausência deles, os monossacáridos, como é o caso da galactose, são reconhecidos por recetores presentes no fígado e outros órgãos, acabando por ser rapidamente eliminados. Isto é de grande relevância prática porque muitos produtos bioterapêuticos, como é o caso de anticorpos, hormonas e citocinas, são glicoproteínas.⁽⁹⁾

A desialilação das plaquetas por parte dos autoanticorpos faz com que estas passem a ser reconhecidas pelos receptores Ashwell-Morrell, expressos nos hepatócitos, agravando deste modo a sua eliminação. Além disso, esta alteração afeta a interação célula – proteína da matriz extracelular, prejudicando a adesão das plaquetas e a diferenciação dos megacariócitos. Durante a PTI, os autoanticorpos também provocam a desialilação nos megacariócitos, afetando o desenvolvimento e produção das plaquetas.⁽⁷⁾ Verificou-se que as células CD8+ também são capazes de provocar a desialilação das plaquetas.⁽⁸⁾

Estas descobertas são de extrema importância, uma vez que vão permitir a criação de um potencial fármaco inibidor da sialidase que, em combinação com outras terapias, poderão permitir o aumento do número de plaquetas em doentes que não respondem aos tratamentos atuais.⁽⁷⁾

Outros estudos demonstraram o papel importante que a via intrínseca da apoptose desempenha no ciclo de vida das plaquetas. Confirmou-se que os autoanticorpos presentes na PTI têm uma função importante na regulação da apoptose das plaquetas e subsequentes vias envolvidas. Existem vários marcadores de apoptose significativamente envolvidos, como é o caso da proteína da família Bcl-2, da fosfatidilserina (PS) e das caspase-3 e 9. Curiosamente, foi demonstrado que a apoptose das plaquetas só acontece naqueles com autoanticorpos para anti-GPIIB/IIIa e anti-GPIb.⁽⁷⁾

Como mencionado anteriormente, na PTI as plaquetas não são as únicas células afetadas, observando-se alterações dos megacariócitos, células responsáveis pela produção de plaquetas. Provou-se que os autoanticorpos se ligam aos megacariócitos através das GP IIb/IIIa e Ib/IX, impedindo a sua maturação e, conseqüentemente, diminuindo a formação das plaquetas.⁽¹⁰⁾ O papel da apoptose dos megacariócitos necessita de mais investigação acerca do seu envolvimento na fisiopatologia da PTI. Isto porque existem estudos com resultados e afirmações contraditórias.⁽⁷⁾

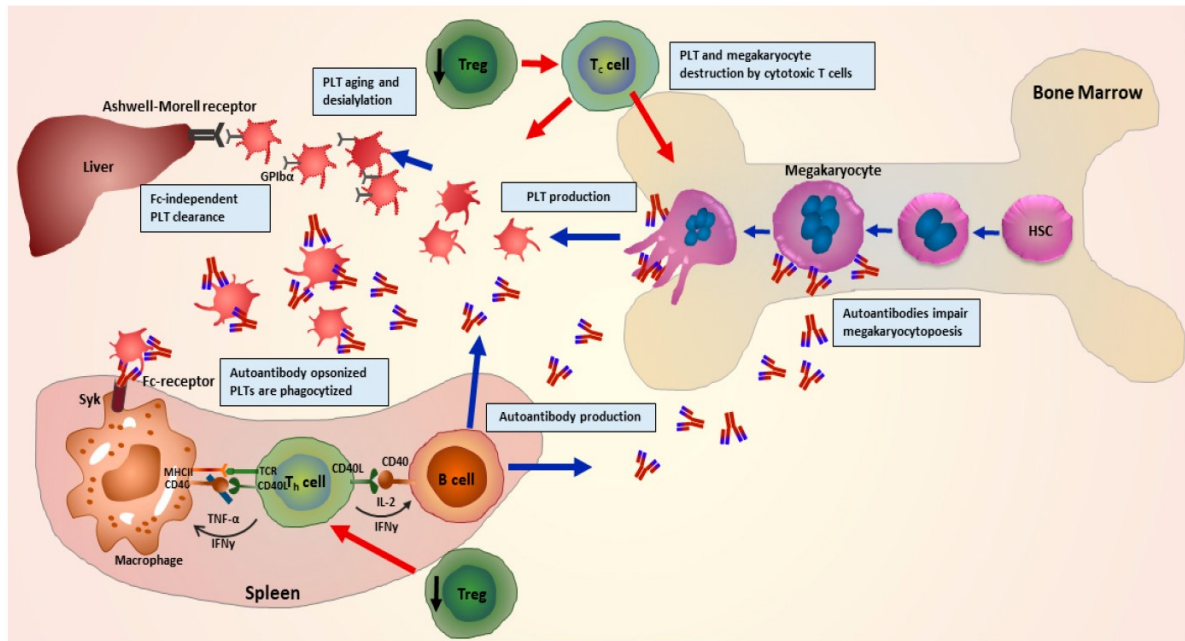


Figura 1 - Representação gráfica da fisiopatologia da PTI. Demonstra o envolvimento de múltiplas células imunes. A disfunção nas células T reguladoras leva a uma pausa na regulação da ativação das células B por parte das células T auxiliares. As células B vão produzir em grande número autoanticorpos que vão opsonizar as plaquetas. Por sua vez, vai haver fagocitose, ativação do complemento, desialilação e destruição das plaquetas. Para além disso, os autoanticorpos dificultam a maturação dos megacariócitos (megacariocitopoiese) e as células T citotóxicas autoreativas destroem os megacariócitos e plaquetas. (Retirado de Singh A et al. 2021.⁽⁷⁾)

3.3. Epidemiologia

Em idade pediátrica, a PTI tem uma incidência de 2 a 5 casos por cada 100 000 crianças, sendo uma das causas mais comuns de trombocitopenia sintomática nesta faixa etária.⁽⁷⁾ Não se verifica significância estatística a nível de idade, raça ou género. Contudo, verifica-se um pico de incidência entre os 2 e os 5 anos e, um pico mais pequeno na adolescência.^(1,11) Em crianças é mais frequente no sexo masculino, ao contrário da adolescência e dos jovens adultos em que é o sexo feminino o mais predominante.^(1,12,13) Isto poderá ser explicado pelo facto de que genericamente verifica-se uma maior incidência de doenças autoimunes no sexo feminino.^(14,15)

Demonstrou-se que a PTI tem uma variação sazonal com um pico em janeiro e outro no verão, com etiologia associada a infeções virais.⁽¹¹⁾ Em 50% dos casos surge 1 a 4 semanas após uma infeção vírica inespecífica ou após infeção pelo vírus Epstein Barr, varicela-zóster, influenza, VIH ou Covid-19.^(1,16) Num estudo realizado em 2009 no Reino Unido pela equipa de Schoonen verificaram que em dois terços das crianças, uma infeção viral precedia o diagnóstico de PTI.⁽¹⁰⁾ Por outro lado, estima-se que as

imunizações, como é o caso da VASPR (vacina anti-sarampo-parotidite-rubéola), possa estar na origem do aparecimento de PTI em cerca de 2,6 casos por 100 000 crianças. Geralmente, ocorre nas 6 semanas após inoculação.⁽¹⁾

3.4. Manifestações Clínicas

A PTI é uma doença heterogénea com uma sintomatologia variável e com aparecimento súbito de algum tipo de discrasia hemorrágica na pele e mucosas, em crianças previamente saudáveis.^(1,2) Apesar da maioria dos doentes serem assintomáticos e, por vezes detetados acidentalmente através de estudo por hemograma, até dois terços podem experimentar manifestações visíveis como hemorragias.⁽¹⁰⁾

Quando sintomáticos, as manifestações mais frequentes são petéquias, equimoses superficiais e/ou hemorragias tais como *epistaxis* e gengivorragias. Em 20,2% dos casos podem ocorrer quadros mais severos de hemorragia nas mucosas, tais como *epistaxis* (> 5 min), menorragia, hemorragia gastrointestinal e hematúria. Por outro lado, em 3% das crianças ocorre uma hemorragia severa com potencial risco de vida e necessidade de internamento e/ou transfusão de sangue. Mais raro mas com maior gravidade, em 0,5 a 1% dos casos pode ocorrer hemorragia intracerebral, sendo metade destes casos fatais.^(1,17,18) Alto risco para hemorragia intracraniana inclui: hemorragia moderada a severa nos últimos 28 dias, administração de AINEs nas últimas 8 horas e presença de outra coagulopatia, como por exemplo doença de von Willebrand.⁽⁵⁾

Existem algumas escalas que podem ser aplicadas na PTI para caracterizar objetivamente a hemorragia. Nas crianças a mais utilizada, com maior fiabilidade e validade, é a escala de *Buchanan e Adix*.^(17,19) Em 2010, foi publicado um Relatório de Consenso Internacional sobre a investigação e gestão da PTI e, com base nas escalas de *Buchanan e Adix*, *Bolton-Maggs and Moon* e *Imbach et al.*, criou-se uma nova escala para a severidade e gestão dos doentes. Esta escala (tabela 1) é atualmente utilizada na gestão do doente para determinar o início ou não do tratamento.^(5,20)

Tabela 1- Escala de Severidade de Hemorragia em Doentes Pediátricos com PTI - A gestão do doente será apresentada mais a frente. (Adaptado de Provan D. et al. 2019⁽⁵⁾)

Grau	Severidade	Hemorragia
1	Muito ligeiro	Poucas petéquias (≤ 100) e/ou ≤ 5 equimoses (≤ 3 cm de diâmetro), sem hemorragia nas mucosas.
2	Ligeiro	Várias petéquias (> 100) e/ou > 5 equimoses (> 3 cm de diâmetro), sem hemorragia nas mucosas.
3	Moderado	Hemorragia nas mucosas, qualidade de vida afetada.
4	Severo	Hemorragia das mucosas provoca uma diminuição da hemoglobina (Hb) $> 2\text{g/dL}$ ou existe uma suspeita de hemorragia interna (hemorragia intracraniana).

Sintomas sistêmicos estão geralmente ausentes. Em cerca de 10% dos casos o baço pode ser palpável e, ocasionalmente, pode-se verificar linfadenopatias e/ou hepatomegalias ligeiras, que são secundárias à infecção vírica desencadeante. Porém, a sua presença ou qualquer sintoma sistêmico deve alertar para situações mais graves e/ou para outros diagnósticos diferenciais.⁽¹⁾

A antevisão dos doentes que têm um maior risco de hemorragia, principalmente aqueles com risco de vida, é de extrema importância, uma vez que a maioria dos eventos hemorrágicos são imprevisíveis.⁽¹⁷⁾ Para além disso, é importante identificar corretamente quando e quem é que vai integrar critérios para tratamento.⁽¹⁰⁾

Os fatores de risco identificados para hemorragia severa são: trauma cranioencefálico, sinais de outras hemorragias ($>$ grau 3 da tabela 1 ou hematúria macroscópica), idade avançada, hemorragia *minor* prévia, cirurgia prévia, uso de antiagregantes (AINEs) ou anticoagulantes (heparina, varfarina) e malformações arteriovenosas.^(5,21)

Outro fator de risco identificado são valores de trombocitopenia inferiores a $10 - 20 \times 10^9/\text{L}$, valores a partir do qual existe um risco de hemorragia espontânea frequente.^(1,5,10) Porém, existem alguns casos de trombocitopenia grave a severa que apenas apresentam como manifestações petéquias e equimoses. Por este motivo, a contagem plaquetária não serve como alternativa universalmente fiável para estratificar o risco de hemorragia.^(10,17) Apesar dos níveis baixos de plaquetas, observou-se que o risco de hemorragia na PTI é inferior a outras trombocitopenias de diferente etiologia. A hipótese colocada foi o facto de as plaquetas na PTI serem hemostaticamente mais ativas. Verificou-se também que os eventos hemorrágicos são mais frequentes na PTI aguda e recém diagnosticada, comparativamente com uma PTI crónica. Infelizmente, a antevisão de uma hemorragia severa ainda não está bem

caracterizada, devido à sua baixa frequência, ao desafio na sua avaliação e classificação e a possíveis barreiras éticas existentes.⁽¹⁰⁾

Esta doença acarreta um impacto negativo e significativo na qualidade de vida. Existem restrições nas atividades físicas e do dia-a-dia, ansiedade pelo risco de hemorragia e também uma sobrecarga provocada pela monitorização contínua e pelos diversos tratamentos. A fadiga é um dos sintomas comumente reportado e que pode estar presente, mesmo a partir de trombocitopenia leve a moderada. Estudos recentes revelaram que a severidade da fadiga não melhora ao longo do tempo.^(10,2,22)

3.5. Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial

A linha de diagnóstico da PTI primária cursa com a exclusão de PTI secundária e de outras causas de trombocitopenia através da realização da história clínica, do exame objetivo e dos exames complementares de diagnóstico (MCDTs), mais especificamente o hemograma e o esfregaço de sangue periférico.^(5,17,23) Infelizmente, ainda não existe nenhum exame ou análise laboratorial disponível para estabelecer o diagnóstico com precisão.⁽²⁴⁾ Todos os doentes com diagnóstico recente de PTI, especialmente aqueles com características atípicas, devem ser referenciados para um hematologista experiente.⁽⁵⁾

É essencial obter-se o diagnóstico correto para desenvolver o plano terapêutico mais adequado para cada caso.⁽²⁴⁾ Para isso, consoante o caso apresentado devem ponderar-se diagnósticos diferenciais de trombocitopenia, que se encontram apresentados na tabela 2 e, deste modo, delimitar uma lista de diagnósticos para guiar a avaliação do doente.^(5,17) No Apêndice 1 encontra-se esquematizado um Algoritmo para o Diagnóstico Diferencial de Trombocitopenia Imune.

Na maioria dos casos, o diagnóstico é conseguido pela apresentação clínica e pelos resultados iniciais dos exames complementares de diagnóstico. Geralmente observa-se um doente anteriormente saudável que, de forma súbita, aparece com petéquias, equimoses e/ou hemorragia sem outras manifestações sistêmicas, sem hepatoesplenomegalia ou linfadenomegalia, sem antecedentes familiares relevantes, com confirmação laboratorial de trombocitopenia isolada (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) e com um esfregaço de sangue periférico sem alterações.^(1,5,21,25) Muitas vezes com antecedentes de infeções virais, maioritariamente por infeções das vias áreas

superiores.⁽²⁵⁾ Os valores de plaquetas encontram-se inferiores $<30 \times 10^9/L$ e $<20 \times 10^9/L$ em 80% dos casos e, inferiores de $<10 \times 10^9/L$ em 10% dos casos.⁽⁵⁾

Tabela 2 – Diagnósticos Diferenciais de Trombocitopenia. (Adaptado de Videira-Amaral JM.2022⁽¹⁾ e Provan D. 2019⁽¹⁷⁾)

Diagnosticado ou com elevado risco para condições que podem estar associadas a trombocitopenia imune*	Infeções	EBV, CMV, VIH, VHC e VHB, influenza, rubéola.
	Imunodeficiência ou doenças autoimunes	LES, SAF, Anemia Hemolítica Autoimune, Síndrome Linfoproliferativo Autoimune, Imunodeficiência Comum Variável
	Doenças neoplásicas	Doenças linfoproliferativas
Doença Hepática	Cirrose	
	Hipertensão portal	
Esplenomegalia		
Fármacos/Drogas*	Heparina, Valproato, Fenitoína, Vancomicina, Sulfonamidas, Alemtuzumab, Abciximab, inibidor da via PD-1, Quimioterapia; Exposição a toxinas ambientais, Consumo de álcool e quinina (água tônica)	
Medula óssea	SMD, Leucemias, Outras neoplasias; Metástases; Mielofibrose; Anemia aplásica, megaloblástica e mielofítica; Doença de <i>Gaucher</i> .	
Transfusões ou vacinações recentes		
Trombocitopenia hereditária	Síndrome de TAR; Sinostose radiocubital; Trombocitopenia amegacariocítica congênita; WAS; Síndrome <i>DiGeorge</i> ; Trombocitopenia relacionada com o <i>MYH9</i> ; Síndrome de <i>Bernard Soulier</i> ; DvW tipo 2B ou DvW pseudo ou do tipo plaquetário	
Outros distúrbios trombocitopénicos	CID; PTT; SHU; Síndrome de <i>Evans</i>	

*Causas de Trombocitopenia Imune Secundária.

EBV, Epstein-Barr Vírus; CMV, Citomegalovírus; VHC, Vírus de Hepatite C; VHB; Vírus de Hepatite B; LES, Lúpus eritematoso sistêmico; SAF, Síndrome Antifosfolípídico; SMD, Síndrome Mielodisplásico; Síndrome de TAR, Síndrome associado a aplasia do rádio; WAS, Síndrome de *Wiskott-Aldrich*; *DvW*, Doença de *von Willebrand*; *CID*, Coagulação intravascular disseminada; PTT, Púrpura Trombocitopénica Trombótica; SHU Síndrome Hemolítico Urémico.

Durante a recolha da história clínica e exame objetivo existem algumas informações, que poderão ser sugestivas de outros diagnósticos. Existem sinais ou características atípicas, “*red flags*”, que sugerem outros diagnósticos, tais como:

- Sinais ou sintomas sistémicos,

- História familiar positiva,
- Comorbilidades,
- Idade avançada (> 10 anos) e Sexo feminino,
- Valores de plaquetas >20 x 10⁹/L,
- Resultados atípicos nos MCDTs.
- Ausência de resposta ao tratamento e/ou PTI persistente ou crônica.
- Aparecimento de novos sintomas durante o seguimento.⁽²³⁾

A avaliação inicial e os MCDTs a serem realizados em todos os doentes com suspeita de PTI serão detalhados em seguida.

1. História Clínica

A avaliação de casos suspeitos de PTI deve começar com a recolha de uma história clínica completa que nos permita desde logo realizar diagnóstico diferencial de trombocitopenia e investigar causas secundárias de PTI. Por esta razão, é importante recolher informação de infeções recentes e saber se tem o PNV atualizado, nomeadamente a data de inoculação da VASPR.^(1,4,5)

Outras informações importantes são: a frequência e severidade de hemorragia; se existiu hemorragia após trauma ou intervenção (cirurgia, dentária); valores de hemogramas anteriores; exposição a drogas, fármacos e toxinas; viagens recentes e transfusões de sangue.^(4,5) Na primeira vez que a criança recorre ao serviço de urgência com equimoses e púrpuras, o abuso físico deve ser considerado e investigado. As raparigas devem ser questionadas acerca da menarca e das relações sexual. No caso de ser estabelecido o diagnóstico de PTI, ter atenção a contraindicações para a terapia com corticoides, como é o caso de diabetes. Por fim, não esquecer que a fadiga é um dos sintomas de PTI.⁽⁵⁾

2. Antecedentes Familiares

No caso de existirem antecedentes familiares, outros diagnósticos diferenciais devem ser considerados. Por exemplo, na presença de um caso de trombocitopenia com algum tempo de evolução e sem resposta ao tratamento, acompanhada com uma história positiva de trombocitopenia ou algum distúrbio hemorrágico, deve se pensar em trombocitopenia hereditária.⁽⁵⁾

3. Exame objetivo

O exame físico deve ser normal com exceção das manifestações hemorrágicas. Os critérios de avaliação clínica são os seguintes:

- Assintomático,
- Hemorragia cutânea (petéquias, púrpuras, equimoses),
- Hemorragia mucocutânea;
- Hemorragia ativa: *epistaxis* que precisa de tamponamento, gengivorragia importante, hematúria macroscópica, hemorragia digestiva macroscópica, menorragia e/ou qualquer hemorragia com necessidade de transfusão ou que condiciona dano grave num órgão.⁽²¹⁾

Perante casos de esplenomegalia moderada a massiva, adenomegalias e/ou sintomas sistêmicos, pensar em causas alternativas como VIH, LES, doenças linfoproliferativas e doença hepática crônica.⁽⁵⁾

4. Exames Complementares de Diagnóstico

Hemograma com Contagem Plaquetária

O resultado esperado será uma trombocitopenia isolada ($< 100 \times 10^9/L$). Na presença de anemia microcítica devido à hemorragia, esta deve ser proporcional ao volume e duração da hemorragia. Nestes casos, pode haver deficiência de ferro e a contagem de leucócitos pode estar alterada em casos de infecção recente.^(4,5)

Esfregaço de Sangue Periférico

No esfregaço de sangue periférico (ESP) é espectável observar-se um número diminuído de plaquetas, sem agregados plaquetários e sem alterações na morfologia e/ou no tamanho. Este teste permite mostrar alterações nas plaquetas que são inconsistentes com PTI: a presença de blastos é indicativa de leucemia ou linfoma; um número excessivo de plaquetas gigantes ou pequenas é sinal de trombocitopenia hereditária; esquizócitos é sugestivo de hemólise.^(4,5)

Imunoglobulinas Séricas (IgG)

Esta análise deve ser realizada no início e em crianças com PTI persistente ou crónica, com o objetivo de reavaliar a evolução clínica e analítica. O seu resultado possibilita excluir a coexistência de outras imunodeficiências, como por exemplo níveis baixos estão associados a Imunodeficiência Comum Variável.⁽⁵⁾

Prova da Antiglobulina Direta (Teste de Coombs directo)

A prova de antiglobulina direta está positiva em 20% dos casos com PTI.⁽⁵⁾ Quando positivo, tem de se excluir a presença de hemólise ou anemia hemolítica imune (Síndrome de Evans) através da haptoglobina, lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina e contagem de reticulócitos.^(4,5)

Estudo da Coagulação

No estudo de coagulação pede-se o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT), tempo de protrombina (TP), fibrinogénio e d-dímero para excluir CID ou outras coagulopatias.^(4,5)

Bioquímica

Pedir o estudo de ALT, AST, LDH, glicose, ureia e creatinina e no caso de alterações sugestivas, ponderar SHU.^(4,5,21)

Sedimento Urinário

Quando positivo para hematúria excluir Síndrome de Evans ou LES.^(4,5)

Estudo Microbiológico

Algumas infeções agudas ou persistentes podem desencadear trombocitopenia imune secundária. Recomenda-se testar para: CMV, EBV, Parvovírus B19, Vírus Herpes Simplex (VHS), Herpesvirus Humano 6 (HHV-6), VIH, VHB e VHC. ^(4,5,21) A *Helicobacter pylori* está presente em 20% a 29% dos casos, tendo indicação para ser testada em casos residentes em áreas endémicas, com sintomas digestivos, sem resposta ao tratamento e/ou que manifestem uma PTI persistente ou crónica. Este teste não deve ser realizado como exame de rotina e, apesar de em certos casos a sua erradicação poder melhorar a contagem plaquetária, é algo inconsistente e não pode ser assumido como fiável.⁽⁵⁾

Grupo Sanguíneo

Importante determinar o fator Rh caso se opte por tratar o doente com Imunoglobulina anti-D.^(4,5,21)

Após 3 a 6 meses do diagnóstico sem melhorias na contagem plaquetária e/ou com necessidade de tratamento, é recomendado realizar uma nova avaliação. Em primeiro lugar repetir a história clínica, o exame objetivo, o hemograma completo e o ESP. De seguida, repetir a pesquisa por infeções crónicas (hepatite, CMV, VIH e *H pylori*) e, pesquisar outras doenças autoimunes ou doenças raras de imunodeficiência. Realizar também testes genéticos para exclusão de trombocitopenia hereditária ou síndromes de falência medular. De seguida detalham-se alguns exames adicionais importantes na gestão de doentes com uma PTI possivelmente persistente ou crónica.⁽⁵⁾

Estudo Morfológico da Medula Óssea

Segundo as *guidelines* da Sociedade Americana de Hematologia não está aconselhado a realização de biópsia da medula óssea em casos clássicos de PTI, independentemente da idade. É recomendada a realização deste exame apenas nos seguintes casos: sinais e sintomas atípicos sugestivos de neoplasia ou aplasia medular; outras citopenias detetadas no hemograma; esplenomegalia sem doença hepática associada; ausência de resposta aos tratamentos ou ausência de melhoria do valor das plaquetas nos 3 a 6 meses após o diagnóstico.^(5,17,21) Em doentes com PTI, é expectável observar-se o aumento do número de megacariócitos e ausência de alterações nas restantes linhas celulares.⁽²⁶⁾

Função Tiroideia e Anticorpos Anti-tiroideus

Existe uma associação de 8% a 14% dos casos de PTI a hipertiroidismo clínico. Alguns casos desenvolvem anticorpos contra tiroglobulina com hiper ou hipotiroidismo. Por outro lado, a trombocitopenia moderada pode estar presente no hipotiroidismo (↓ na produção de plaquetas) e no hipertiroidismo (↓ na sobrevivência das plaquetas).⁽⁵⁾

Anticorpos Antiplaquetários (específicos para glicoproteína)

Este teste é útil em casos difíceis e complexos, apresentando uma especificidade alta (90%), mas sensibilidade baixa (78%). Não está recomendado como exame de rotina.⁽⁵⁾

Anticorpos Anti-Nuclear (ANA)

Em 9% das crianças com PTI encontra-se positivo, sendo mais frequente nos adolescentes. Considerar antes de esplenectomia devido ao risco aumentado de evento trombótico após esta intervenção.⁽⁵⁾ Apesar de poder ter um papel na identificação de PTI secundária ou poder ser um preditor de cronicidade, não é aconselhada a sua realização na avaliação inicial de crianças e adolescentes com suspeita de PTI.⁽²⁶⁾

Anticorpos Anti Fosfolipídeos

Ponderar pesquisar os anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico em casos com risco de trombose ou algum sintoma ou característica de Síndrome Antifosfolipídico.⁽⁵⁾

3.6. Gestão do Doente

Nas crianças as manifestações clínicas têm um impacto maior nas decisões de início de tratamento, do que apenas a contagem de plaquetas. Por este motivo, é importante a utilização de escalas que analisam a severidade da hemorragia e permitem avaliar a gravidade da PTI (tabela 1). Das crianças recentemente diagnosticadas, 0% a 4% são diagnosticadas com hemorragia severa (grau 4) e com necessidade de tratamento imediato, enquanto 30% a 56% apresentam uma hemorragia que poderá necessitar de tratamento. A decisão de tratar ou não tratar deve ter em conta múltiplos fatores, tais como: sintomas, contagem plaquetária, risco de hemorragia, trauma recente, cefaleias,

consumo de medicação recente, problemas psicossociais e económicos, impacto na qualidade de vida e, por fim, a opinião e desejos do doente e da respetiva família.⁽⁵⁾

Segundo as *guidelines* da American Society Hematology, crianças com sinais hemorrágicos muito ligeiros a ligeiros (grau 1 e 2), independentemente de valores de plaquetas $< 20 \times 10^9/L$, a recomendação é manter vigilância ao invés de iniciar algum tipo de tratamento (tabela 3). A hospitalização deve ser reservada para os casos com hemorragia moderada a severa (grau 3 e 4), risco de hemorragia intracraniana, incerteza no diagnóstico, contexto social complicado, residência longe do hospital ou em situações onde não se pode garantir o *follow-up*.^(5,17)

Pelo contrário, o protocolo para o estudo e tratamento de trombocitopenia imune (PTI-2018) da Associação Espanhola de Pediatras defende que no diagnóstico deve considerar-se o internamento em pacientes com hemorragia ativa, fatores de risco para hemorragia ou com contagem plaquetária $< 20 \times 10^9/L$.⁽²¹⁾

Todos os doentes que não sejam admitidos no hospital devem receber educação para a saúde e um *follow-up* com hematologista no máximo nas 24 a 72h seguintes.⁽²⁾ O método de “*watch and wait*” ainda está pouco validado em doentes com PTI crónica.⁽²⁴⁾

Tabela 3 - Escala de Severidade de Hemorragia e Gestão de Doentes Pediátricos com PTI.
(1,12,16)

Grau	Severidade	Hemorragia	Gestão do Doente
1	Muito ligeiro	Poucas petéquias (≤ 100) e/ou ≤ 5 equimoses (≤ 3 cm de diâmetro), sem hemorragia nas mucosas.	Observação Ambulatório *
2	Ligeiro	Várias petéquias (> 100) e/ou > 5 equimoses (> 3 cm de diâmetro), sem hemorragia nas mucosas.	Observação Ambulatório *
3	Moderado	Hemorragia nas mucosas, qualidade de vida afetada.	Tratamento para atingir grau 1 ou 2
4	Severo	Hemorragia das mucosas que leva a uma diminuição da hemoglobina (Hb) $> 2g/dL$ ou suspeita de hemorragia interna.	Tratamento

*Em casos de incerteza no diagnóstico, contexto social complicado, residência longe do hospital ou que o follow-up não possa ser garantido, deve-se optar pelo internamento.

Apesar da maioria das crianças apenas necessitar de observação, existem casos que requerem tratamento imediato. Todos os casos de hemorragia severa têm indicação para internamento e tratamento imediato com o objetivo de diminuir a hemorragia através do aumento do nível de plaquetas. Por outro lado, nos casos de hemorragia moderada deve-se ponderar intervenção precoce e internamento, uma vez que estes casos tem um maior risco de evoluir para grau 4. O tratamento e hospitalização devem ser fortemente ponderados nos seguintes casos:

- Agravamento de hemorragia ou comorbilidades significativas;
- Risco de hemorragia intracraniana (trauma cranioencefálico ou cefaleias inexplicáveis);
- Alteração do humor ou comportamento associado com depressão ou irritabilidade;
- Pais ansiosos e que não se sentem capazes de controlar ou restringir as atividades dos seus filhos;
- Pais com problemas socioeconómicos que não garantam o retorno ao hospital para o seguimento e *follow-up*;
- Não melhorou espontaneamente e, por isso, necessita de elevada restrição de atividades;
- Necessidade de medicação com anticoagulantes ou antiplaquetários;
- Maior risco de hemorragia devido a outra condição médica ou psicológica.⁽⁵⁾

A gestão de crianças com PTI persistente ou crónica é essencialmente a mesma que nos recém diagnosticados, com a exceção que, quanto mais tempo passa, menor é a probabilidade de haver remissão espontânea e, pelo contrário, maior é o impacto da doença na qualidade de vida do doente e da família.⁽⁵⁾

Educação para a saúde

A educação para a saúde é essencial tanto em recém diagnósticos como em doentes crónicos e, por isso, deve-se informar e ensinar os pais acerca de cinco medidas gerais a adotar. Em primeiro lugar, os pais devem aprender sobre os riscos e complicações da PTI e, saber quando devem procurar ajuda médica. Os sintomas que exigem observação médica de imediato correspondem a sintomas de hemorragia severa e, cursam com cefaleia intensa, hematúria, melenas e/ou menorragia.⁽²⁷⁾

Em segundo lugar, os pais devem estar cientes que apesar da terapia ser muitas vezes eficaz, existem potenciais efeitos colaterais. Em terceiro lugar, com a colaboração do

doente e dos pais e, dependendo da situação clínica e risco hemorrágico, deve ser definida uma restrição nas atividades físicas, com o objetivo de reduzir o risco de trauma cranioencefálico ou abdomino-pélvico, tendo em atenção que este nunca pode ser eliminado. Crianças com valores de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ devem evitar desportos de contacto e atividades com risco substancial de lesão traumática, como por exemplo futebol, basquetebol, andebol, ginástica, rugby, boxe, artes marciais e ciclismo. O correto uso dos capacetes e equipamentos de proteção ajuda a reduzir o risco de lesão cranioencefálica.⁽²⁷⁾

Em quarto lugar, nos casos com valores de plaquetas muito baixos ($< 20 \times 10^9/L$) deve evitar-se o uso de antiagregantes plaquetários (aspirina, ibuprofeno e outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)) e o uso de anticoagulantes (heparina, enoxaparina, varfarina e anticoagulantes orais diretos). Apesar do risco de hemorragia severa ser baixo sob terapêutica com ibuprofeno, este só deve ser utilizado quando estritamente necessário. Quando a toma de algum destes medicamentos for necessária, é necessário realizar tratamento farmacológico de modo a aumentar o nível das plaquetas para um valor superior a $30 \times 10^9/L$.⁽²⁷⁾

Por último, é importante aconselhar as raparigas, após a menarca, sobre terapia hormonal com o objetivo de controlar e inibir a menstruação e, deste modo, evitar menorragias severas. A terapia hormonal preferencial é a progesterona ou, em alternativa, doses baixas de estrogénio. Na PTI, a progesterona tem um efeito positivo nos valores de plaquetas, ao contrário dos estrogénios, que se acredita que possam agravar a autoimunidade. Os agentes antifibrinolíticos podem ser usados no tratamento de menorragias, como também nas gengivorragias, *epistaxis* e como prevenção antes das intervenções dentárias. Em casos severos, pode ser necessária a prescrição de suplementos de ferro.⁽²⁷⁾

Monitorização através de Controlo Analítico

Todos os doentes, independentemente se tiverem apenas em observação ou sob tratamento, devem ter uma monitorização contínua com medições regulares do valor de plaquetas e, monitorização no desenvolvimento de sintomas de discrasia hemorrágica. A frequência vai depender do grau dos sintomas, do valor de trombocitopenia, da estabilidade da contagem plaquetária e de outros fatores de risco.⁽²⁸⁾

Inicialmente, deverá haver uma monitorização semanal do valor de plaquetas, ficando cada vez mais espaçada consoante uma evolução clínica e analítica favorável. Só se deve terminar a monitorização com valores de plaquetas superiores $> 150 \times 10^9/L$ e quadro clinicamente estável sem tratamento durante 2 a 6 meses. Nos casos em que após 12 meses não se verifica recuperação e remissão, deve ser feita uma monitorização anual da função tiroidea devido à alta associação entre PTI e doenças autoimunes da tiroide. Além disso, devem ser submetidos periodicamente a avaliações da função imunológica através dos níveis de imunoglobulina e, testados anualmente para a imunodeficiência comum variável e resposta de anticorpos às vacinas infantis.⁽²⁸⁾

3.7. Tratamento

O principal objetivo do tratamento é garantir o controlo dos sintomas, reduzir o risco de hemorragias moderadas a severas e garantir uma boa qualidade de vida, através do aumento do nível de plaquetas para um valor entre 20 a $30 \times 10^9/L$.⁽²⁾

A contagem de plaquetas é importante para visualizar e monitorizar a resposta ao tratamento. Define-se por resposta valores de plaquetas entre 30 a $100 \times 10^9/L$, em que uma resposta completa vai ter valores de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ e, no caso de não existir resposta, verificam-se valores de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$. Mais estudos são necessários para determinar o tempo de resposta entre o início de tratamento e a repetição da contagem.⁽²⁾

Na Tabela 3 estão esquematizados os fármacos usados como primeira e segunda linha em crianças com PTI.

Tabela 4 – Tratamento de Primeira e Segunda Linha para Crianças com PTI. (Adaptado de Bussel BJ.2022⁽²⁷⁾)

Fármacos de primeira linha para recém diagnosticados ou com PTI persistente					
Tratamento	Administração	Resposta inicial [§] (dias)	Taxa de resposta inicial	Toxicidade/Riscos	Resposta sustentada
“Wait and Watch”	-	Alguns dias a 3 - 6 meses	Remissão espontânea completa em 50% num mês e 75% em 6 meses	Risco de hemorragia, restrição nas atividades físicas, ansiedade familiar	Recidiva após remissão espontânea é raro.
Metilprednisolona 30 mg/kg (max. 1g) 3-4 dias	IV (dose única)	2 a 14	75 a 85%	Hipertensão, hiperglicemia ^Δ , alterações de humor e distúrbios de sono, suscetibilidade a infeções	Em um quarto a um terço dos casos o valor das plaquetas volta a baixar após 2 a 6 semanas
Prednisolona 2-4 mg/kg (max. 120 mg/dia) por dia durante 5-7 dias	Oral	4 a 14	75%	Igual à metilprednisolona. Uso prolongado: síndrome de Cushing, osteoporose e atraso no crescimento	Na maioria dos casos, o valor baixa após redução gradual, a menos que seja usado prolongadamente
Dexametasona 0,6 mg/kg (max. 40 mg/dia) durante 4 dias	Oral ou IV	2 a 14	75%	Igual à metilprednisolona	Em um terço dos casos o valor das plaquetas volta a baixar após 2 a 6 semanas
IVIg Risco de vida: 1g/kg/dia em 1 a 3 dias Sem risco de vida: 0,8 a 1 g/kg (dose única)	IV (dose única)	1 a 3	> 80%	Cefaleias, náuseas, vômitos, calafrios, febre, prurido.*# Mais raro: meningite asséptica, anafilaxia (pacientes com deficiência de IgA)	Em um terço dos casos o valor das plaquetas volta a baixar após 2 a 4 semanas
Imunoglobulina anti-D[◇] 50 - 75 mg/kg	IV (dose única)	1 a 3	70 a 80%	Cefaleias, calafrios, febre, infeções.* Mais raro: anemia hemolítica intravascular grave, LRA, CID.	Em um terço dos casos o valor das plaquetas volta a baixar após 2 a 6 semanas

§ Resposta Inicial – Primeira vez que é expectável observar uma resposta.

Δ Requer monitorização da pressão arterial e da glicosúria.

* Podem ser minimizados com uso de pré-medicação (corticoesteroides, anti-histamínicos e paracetamol).

Para minimizar os efeitos secundários, a velocidade de infusão inicial deve ser lenta.

◇ Contraindicado em doentes Rh-, Teste de Coombs direto e esplenectomizados.

Tabela 4 – Tratamento de Primeira e Segunda Linha para Crianças com PTI. (Adaptado de Bussel BJ.2022⁽²⁷⁾)

Fármacos de segunda linha para PTI persistente ou crônica					
Tratamento	Administração	Resposta inicial [§] (dias)	Taxa de resposta inicial	Toxicidade/Riscos	Resposta sustentada
Rituximab 375 mg/m ² semanalmente durante 4 semanas	IV	7 a 56	40 a 50%	Cefaleias, Eczema, Calafrios e febre. 10% com doença do soro-like.	25% tem resposta a longo prazo (2 ou mais anos após o tratamento)
Agonista do Recetor da Trombopoetina [□] Eltrombopag Romiplostim	Eltrombopag – Oral Romiplostim – Injeção Subcutânea	5 a 7	80%	Cefaleias, queixas gastrointestinais. Eltrombopag: Elevação das transaminases e bilirrubina, catarata.	Resposta mantém-se enquanto estiveram a ser usados. Normalmente não induzem remissão
Esplenectomia	Cirurgia	1 a 56	60 a 70% a longo prazo	Complicações: Cardiovasculares (Tromboembolismo arterial/venoso), Hemorragia, Infecções e Sepsis	70% a 80% dos casos mantêm resposta plaquetária durante 4 anos
□ Dosagem pediátrica ainda desconhecida.					

3.7.1. Tratamento Inicial

O tratamento de primeira linha usado em crianças e que permite aumentar a contagem plaquetária abrange esteroides, IVIg e, menos frequente, Imunoglobulina anti-D. Quando eficientes, estes tratamentos podem ser repetidos conforme for necessário. No Anexo 2 encontra-se esquematizado um Algoritmo de Tratamento de PTI recém diagnosticada.

Corticosteroides

Os corticosteroides já são usados como tratamento de primeira linha há muito tempo. Geralmente são usados em alta dose no tratamento inicial ou casos agudos e, incluem a metilprednisolona, a dexametasona e a prednisolona com taxas de redução variáveis, incluindo descontinuação abrupta.^(5,27)

Por causa dos efeitos secundários associados ao uso prolongado, estes devem ser prescritos durante o menor tempo possível e, apenas para manter um nível hemostático de plaquetas ($> 30 \times 10^9/L$). Quando a prednisolona é utilizada por um período longo de tempo, é necessário fazer o seu desmame através de uma redução gradual. Os principais efeitos secundários compreendem hiperglicemia e hipertensão, alterações de humor e distúrbios de sono e, maior suscetibilidade a infeções. Em tratamentos de longo prazo os efeitos secundários podem cursar com síndrome de Cushing, osteoporose e atraso no crescimento. Em crianças que necessitam tratamento prolongado ou repetido, devem ser consideradas outras alternativas como IVIg, anti-D ou fármacos de segunda linha.^(5,27) Estão contraindicados quando há registos de um contacto recente com varicela ou na presença de uma infeção severa.⁽⁵⁾

No geral, os corticosteroides são usados em casos de hemorragia muito ligeira a ligeira, para aumentar a contagem plaquetária, ou quando não se observa resposta à IVIg. O modo de administração está detalhado na tabela 4 e, podem ser usados em monoterapia ou em combinação com outros fármacos.⁽⁵⁾

Supõe-se que os corticosteroides têm um efeito rápido a reduzir a fagocitose das plaquetas revestidas com anticorpos pelo sistema reticuloendotelial e, um efeito tardio ao reduzir a produção de anticorpos antiplaquetários.⁽²⁷⁾

Imunoglobulina Intravenosa (IVIg)

O tratamento com IVIg está comprovado como seguro e eficaz em crianças com PTI, sendo que a dosagem mais recente e comumente usada é uma dose única de 0,8 a 1 g/kg com perfusão contínua durante 6 a 8h a uma velocidade lenta no início. Porém, existem alguns estudos que continuam a referir dosagens de 0,4 g/kg por dia durante cinco dias. ^(5,28,29)

Apesar de ser bem tolerado, os efeitos secundários são comuns e, estão correlacionados com a dose e ritmo de infusão. Deste modo é recomendado começar com velocidades de perfusão muito lentas e ir aumentando até um máximo indicado, dependendo da tolerância. Cerca de 10% dos casos apresentam efeitos adversos associados à perfusão intravenosa de Ig. Os efeitos adversos mais frequentemente observados são as cefaleias (30 a 70%), podendo também estar presentes náuseas, vômitos, calafrios e febre, prurido e alterações da tensão arterial. Em 2 a 6% dos casos podem ocorrer reações graves como anafilaxia (pacientes com deficiência de IgA), meningite asséptica, evento trombótico, insuficiência renal, hemólise grave ou reações transfusionais. Por esta razão adiciona-se ao tratamento esteroides, anti-histamínicos e paracetamol, principalmente com objetivo de diminuir as cefaleias. Os corticosteroides devem ser administrados em alta dose e antes da IVIg. ^(5,28,29)

Quando estamos perante uma hemorragia moderada a severa com necessidade de um aumento rápido na contagem de plaquetas, recomenda-se o uso da IVIg e da Imunoglobulina anti-D. Ambos os fármacos conseguem aumentar rapidamente os valores de plaquetas para níveis acima de $50 \times 10^9/L$ durante 24 a 48 horas. ⁽⁵⁾ O aumento das plaquetas com o uso de IVIg verifica-se em 70 a 80% dos casos, sendo que o seu efeito pode durar entre 2 e 4 semanas. ⁽²⁹⁾ Nestes casos, quando se observa uma resposta inicial abaixo do desejado ou quando a hemorragia não cede, geralmente é administrada uma segunda dose (0,8 a 1 g/kg). ⁽⁵⁾

O mecanismo de ação de IVIg ainda não está totalmente compreendido, mas acredita-se que possivelmente seja multifatorial. Várias evidências sugerem que a sua rápida ação se deve à sua capacidade de inibir a fagocitose, diminuindo deste modo destruição plaquetária. Uma das possíveis explicações para este mecanismo é a IVIg inibir a fagocitose ao aumentar a concentração do recetor inibidor de IgG FC IIB (FCGR2B). ⁽²⁸⁾ Este recetor é o único dos recetores Fc- γ com função inibitória e é responsável por inibir a fagocitose de imunocomplexos, bem como de diminuir a produção de

anticorpos pelos linfócitos B.⁽³⁰⁾ Variações genéticas deste recetor estão associadas a um maior número de respostas completas precoces à IVIg.⁽²⁹⁾

O tratamento pode ser repetido quando necessário e, deve ser interrompido assim que se alcançar uma contagem segura de plaquetas.⁽⁵⁾ Estudos observacionais sugerem uma incidência mais baixa de casos de PTI crônica em crianças que foram tratadas com IVIg. Contudo, existe falta de estudos randomizados para poder comprovar esta afirmação. Na Holanda foi realizado um estudo multicêntrico e randomizado de fase 3, que tinha como objetivo comparar a eficácia do tratamento de IVIg versus observação em crianças recém diagnosticadas e com idade entre os 3 meses e os 16 anos. Este estudo concluiu que o uso precoce de IVIg em crianças recém-diagnosticadas não reduzia a probabilidade de desenvolvimento de PTI crônica, mas permitia alcançar mais cedo e precocemente a remissão e a diminuição de episódios de hemorragia moderada a severa.⁽²⁹⁾

Imunoglobulina Anti-D Intravenosa

A imunoglobulina anti-D Intravenosa tem uma eficácia semelhante a IVIg quando administrada em dose única, com uma perfusão de 50 - 75 µg/kg durante uma hora.⁽²¹⁾ Comparativamente à IVIg, tem a vantagem de poder ser administrado em minutos e com menos efeitos adversos relacionados com a perfusão.⁽¹⁾ É recomendado administrar primeiro uma dose alta de corticosteroides para aumentar a sua eficácia e diminuir os seus efeitos secundários.⁽⁵⁾

Os efeitos secundários mais comuns são cefaleias, febre, calafrios e infeções. Apesar de ser raro, alguns casos, principalmente naqueles com comorbilidades adjacentes, podem desenvolver anemia hemolítica intravascular grave com possível insuficiência renal, CID ou até mesmo levar à morte. Por outro lado, por se tratar de um derivado de sangue, existe o risco de transmissão de doenças infecciosas, havendo casos reportados de transmissão de hepatite C. Por estes motivos, deve ser evitado se possível.^(5,21,28)

Este fármaco é ineficaz em doentes Rh negativos e esplenectomizados. O seu uso não está recomendado em doentes com Teste de Coombs Direto positivo, reticulocitose marcada e anemia clinicamente significativa (< 9 g/dL) e a sua utilização deve ser evitada em casos de lesão renal, cirrose ou doença febril aguda. Por estes motivos, os doentes devem realizar análises laboratoriais antes do tratamento e, após a sua infusão, devem ser observados e monitorizados durante oito horas.^(5,28)

A imunoglobulina anti-D intravenosa reveste os eritrócitos com anticorpos que, consequentemente, se ligam aos recetores Fc- γ no sistema reticuloendotelial. Como resultado, estes eritrócitos vão interferir na remoção e eliminação das plaquetas que estão revestidas com anticorpos. Contudo, apenas os eritrócitos Rh+ podem ser revestidos com anti-D e é por este motivo que este tratamento é ineficaz em pacientes Rh -.^(21,28)

3.7.2. Resposta ao tratamento inicial

O tratamento inicial com fármacos de primeira linha tem uma resposta positiva em 75% a 90% dos casos. O tempo de resposta é variável e depende do tipo de fármaco. Os corticosteroides demoram 3 a 14 dias, enquanto o IVIg e a Imunoglobulina anti-D precisam de 1 a 4 dias.^(21,28)

Consideramos uma resposta completa ao tratamento quando as plaquetas estão $\geq 100 \times 10^9/L$ por mais de 6 semanas após a descontinuação do tratamento. Numa resposta parcial, existe um aumento do nível das plaquetas em relação à linha basal e, que persiste por mais de 6 semanas após a descontinuação do tratamento. Porém, os valores mantêm-se entre os $30 \times 10^9/L$ e os $100 \times 10^9/L$. Por outro lado, podemos verificar uma melhoria inicial, mas que é seguida pelo aparecimento de novos sintomas ou por uma contagem de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ nas primeiras 6 semanas após a descontinuação do tratamento e, a isto, denominamos por uma resposta transitória. Em alguns casos, não existe resposta ao tratamento e, por isso, não se verificam alterações nas características clínicas ou biológicas. Por fim, em caso de recidiva observam-se contagens de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ mais de 6 semanas após a descontinuação do tratamento por uma resposta completa ou parcial. Nos casos em que não se observa uma resposta adequada ao tratamento inicial deve-se realizar uma nova reavaliação e ponderar fármacos de segunda linha.^(5,21,28)

3.7.3. Tratamento em crianças com PTI persistente ou crónica

Os fármacos de segunda linha estão reservados para os doentes com PTI persistente há mais de 3 meses, em que tanto os sintomas como o risco de hemorragia não são adequadamente controlados com os fármacos de primeira linha e nos casos onde subsiste uma dependência de corticosteroides para controlo sintomatológico.^(5,21,28)

A maioria das crianças com PTI crónica estabiliza com valores de plaquetas superiores a $20 - 30 \times 10^9/L$, sem sintomas a menos que exista história de trauma e, sem benefício na restrição de atividades.^(5,28) Na maioria dos casos não existe necessidade de tratamento específico, exceto episodicamente (recidiva após infeção, traumatismo grave, cirurgia ou extração dentária).⁽¹⁾ Contudo, nas raparigas menstruadas pode ser complicado e, por isso, deve ser gerido com recurso a medicação hormonal e antifibrinolíticos, como descrito anteriormente na gestão do doente.⁽²⁸⁾

Em crianças com PTI persistente/crónica, o tratamento deve ser reservado para doentes com hemorragia ativa tal como é efetuado em crianças recém diagnosticadas. A mesma coisa deve acontecer numa criança com necessidade de intervenção aguda por uma hemorragia ativa ou pelo risco hemorrágico, utilizando deste modo fármacos de primeira linha.^(5,21,28)

A prevenção de eventos hemorrágicos em doentes assintomáticos justifica-se em casos de cirurgias ou procedimentos médicos, atividade física, qualidade de vida, ansiedade, fadiga e acesso a cuidados médios. Por este motivo, o tratamento deve ser individualizado e em colaboração com os pais e o doente.^(5,21,28)

O tratamento de segunda linha usado em crianças com PTI persistente ou crónica abrange o rituximab, agonistas do recetor de trombopoetina (agonistas rTPO - eltrombopag e romiplostim) e esplenectomia. Em casos que seja necessária imunossupressão crónica são usados os seguintes fármacos: azatioprina, 6-mercaptopurina e micofenolato de mofetil.^(5,21,28) No entanto, a eficácia destes três fármacos ainda não foi bem estabelecida e todos eles são potencialmente tóxicos.⁽⁵⁾ No Anexo 3 encontra-se esquematizado um Algoritmo de Tratamento de PTI persistente e crónica.

Na escolha do tratamento é importante ter em conta alguns fatores: a idade da criança, uma vez que se deve evitar esplenectomia em crianças pequenas (< 5 anos) e em raparigas adolescentes o rituximab aparenta ser mais eficaz. Na presença de outras doenças autoimunes o rituximab é preferível aos agonistas rTPO, uma vez que estes

não são imunomoduladores. O modo de administração também é importante na escolha do fármaco. O caso do eltrombopag que é um medicamento de administração oral permite evitar perfusões ou intervenção cirúrgica, contudo não é aceite por todos os doentes devido às exigências dietéticas associadas à sua toma. Quando se perspetiva uma incorreta adesão regime terapêutico, o rituximab ou o romiplostim são a escolha preferencial uma vez que no dia-a-dia requerem menos gestão por parte doente e respetivo cuidador.⁽²⁸⁾

Rituximab

O rituximab é um anticorpo monoclonal que têm em mira os linfócitos B, produtores de anticorpos. A sua dosagem ideal em pacientes pediátricos ainda não está definida, sendo a dose geralmente usada 375 mg/m² por via intravenosa, uma vez por semana durante quatro semanas. Também se encontra disponível sob a forma de injeção subcutânea. As raparigas adolescentes têm uma probabilidade maior de obter remissão, comparativamente com os rapazes.^(5,21,28)

Tem sido usado em adultos e crianças, embora existam menos dados publicados em relação ao grupo pediátrico.⁽²¹⁾ Dos estudos não randomizados já realizados, estes apoiam o uso deste fármaco em crianças com PTI persistente ou crónica, porém existe uma escassez de dados obtidos em ensaios clínicos randomizados. Nestes estudos realizados verificou-se um rácio de resposta de 40 a 50%, descendo para 25% durante o seguimento de 2 a 5 anos. Além disso, verificou-se que a resposta prolongada é incomum e, o perfil de segurança não está totalmente esclarecido.⁽²⁶⁾

Os efeitos secundários são geralmente leves e transitórios e podem ocorrer na primeira perfusão, sendo os mais comuns o eczema urticariforme, cefaleias, febre, sensação de garganta irritada e calafrios. Existe uma maior suscetibilidade para infeções e, em 5 a 10% dos casos ocorre a doença do soro-like e, em menor número, alguns casos acabam por desenvolver leucoencefalopatia multifocal progressiva.⁽²⁸⁾

Agonista do Recetor da Trombopoetina (agonista rTPO)

Os agonistas rTPO estão a emergir como fármacos eficazes e seguros no tratamento de PTI persistente ou crónica, estimulando a trombopoiese através do recetor da

trombopoetina. A sua utilização tem melhorado significativamente os sintomas e a qualidade de vida dos doentes, estando associado a um perfil de segurança confiável. O nível de plaquetas mantém-se elevado desde que sejam usados continuamente, pois não apresentam uma resposta sustentada ao longo do tempo. Isto constitui-se como um problema, devido ao custo associado e também há preocupante falta de evidência sobre a segurança no seu uso a longo prazo. Contudo, tem como vantagem o fato de permitir adiar a escolha de tratamentos associados a maior riscos e complicações, como é o caso da esplenectomia e rituximab.⁽²¹⁾ O efeito destes fármacos apenas é observado cinco a sete dias após a primeira administração, tendo pouco impacto em eventos hemorrágicos agudos.^(5,28)

Os agonistas rTPO disponíveis são o eltrombopag – EPAG - (oral, 1 vez por dia) e o romiplostim (injeção subcutânea, 1 vez por semana). Ambos os medicamentos estão aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) no tratamento de PTI crônica e refratária a outros medicamentos em crianças com mais de um ano de idade.⁽²⁸⁾

Os efeitos adversos geralmente são bem tolerados, sendo os mais frequentes cefaleias e queixas gastrointestinais. Efeitos graves são raros, mas podem incluir em ambos os medicamentos eventos trombóticos, mielofibrose e risco aumentado de mielodisplasia. O EPAG está associado a hepatotoxicidade e, mais raramente, associado ao desenvolvimento de cataratas, sendo que este último pode associar-se a outros fatores como exposição a esteroides.^(5,21,28)

No EPAG, apesar de ainda se desconhecer a dose ideal, está definida atualmente uma dose inicial baseada na idade da criança: 25 mg 1 vez por dia em crianças entre 1 a 5 anos e, a partir dos 6 anos, são administrados 50mg 1 vez por dia. A dosagem deve ser ajustada de acordo com a contagem plaquetária, com aumentos de 12,5 mg a cada duas semanas, até um máximo de 75 mg por dia. É preciso reduzir a dosagem em casos de insuficiência hepática ou ascendência do leste asiático. Durante o tratamento é aconselhada vigilância mensal da função hepática.^(21,28)

A grande vantagem deste medicamento é o facto da sua administração ser oral, mas a sua ingestão exige algumas precauções que podem induzir uma baixa adesão à terapêutica. É necessário que a criança tenha o estômago vazio, sem qualquer ingestão nas duas horas anteriores e posteriores e que não tenha ingerido nenhum laticínio nas quatro horas anteriores ou seguintes.^(21,28)

A eficácia e segurança do eltrombopag em crianças foram estudadas em dois estudos randomizados. Comparativamente ao placebo, observaram-se menos manifestações clínicas e uma contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^9/L$ durante 6 a 8 semanas. Em relação a efeitos secundários verificaram-se sintomas respiratórios ligeiros e elevação das transaminases e bilirrubina que fez com que 3% dos casos tivesse de suspender o tratamento. A informação sobre o uso prolongado deste medicamento em crianças ainda é muito limitada.^(28,31)

Em relação ao romiplostim, é administrada uma dose por semana por via subcutânea. Inicialmente começa-se com 1 $\mu g/kg/semana$ (máximo 10 $\mu g/kg/semana$) até atingir uma contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^9/L$. Com valores $\geq 150 \times 10^9/L$ em duas semanas consecutivas, deve-se diminuir 1 $\mu g/kg$ e, caso o valor ultrapasse os 150 $\times 10^9/L$, este deve ser suspenso temporariamente. O controlo plaquetário deve ser feito uma vez por semana até estabilização e, a partir daí, deve ser mensal.⁽²¹⁾

Segundo estudos realizados, observa-se uma eficácia aparentemente comparável à do eltrombopag, embora não existam dados disponíveis de estudos comparando diretamente os dois medicamentos. Num dos estudos randomizados, comparativamente ao placebo, também se verificou uma diminuição na manifestação de sintomas e uma contagem plaquetária $\geq 50 \times 10^9/L$ durante 6 a 8 semanas. Em relação a efeitos adversos, observou-se cefaleias e trombocitose. Na pouca informação disponível, em relação ao uso prolongado do romiplostim, sugere que a contagem de plaquetas pode ser mantida por mais de quatro anos com uma boa tolerabilidade e pouca toxicidade. Apesar de invulgar, foi reportada uma falta de resposta ao longo do tempo provocada por anticorpos neutralizantes.^(5,28,32)

Esplenectomia

A esplenectomia é uma opção para os casos de PTI crónica que apresentam trombocitopenia persistente, clinicamente significativa e grave, com necessidade de intervenções farmacológicas ou contínuas. Para a maioria dos doentes, os fármacos de segunda linha não alcançam uma resposta duradoura a longo prazo, sendo a esplenectomia a que tem maior probabilidade de resultar em remissão. Embora este procedimento seja eficaz em 60 a 80% dos casos, acarreta riscos substâncias tais como complicações cardiovasculares (tromboembolismo arterial/venoso), infeções graves, principalmente por microorganismos encapsulados (Pneumococcus, Haemophilus e Neisseria) e, progressão para sépsis.^(28,33) Este risco é maior em crianças com menos de 5 anos, população onde este procedimento deve ser evitado sempre que possível.^(5,21,28)

Por este motivo, antes da cirurgia devem ser tomadas várias medidas de prevenção como vacinação anti-pneumocócica, anti-meningocócica e anti-Haemophilus tipo b, bem como profilaxia antibiótica.^(21,33)

Universalmente ainda não existe uma data definida como ideal para a realização da esplenectomia.^(5,28) Segundo as *guidelines* da Sociedade Americana de Hematologia este procedimento deve ser ponderado após 12 meses do diagnóstico inicial, não sendo necessário fazer biópsia medular e, antes da sua realização deve proceder-se a uma revisão minuciosa para excluir outras causas de trombocitopenia.⁽⁵⁾

Após a esplenectomia, deve-se realizar uma monitorização do nível de plaquetas 1 a 2 meses após a cirurgia e até que a contagem esteja claramente estabilizada e que não necessite de tratamento adicional. O nível de pneumocócicos deve ser analisado para considerar a necessidade de vacinação adicional. Quando estabilizada, deve proceder-se a uma vigilância anual, dependendo se os valores obtidos se encontram dentro do expectável ou não.⁽²⁸⁾

Pelo contrário, caso a esplenectomia tenha falhado e não se tenha observado uma resposta duradoura tanto aos fármacos de primeira linha como aos de segunda linha, consideramos a criança como tendo uma PTI crónica e refratária. Nestas situações, deve ser feita uma ecografia ou tomografia computadorizada para investigar a possibilidade da presença de um baço acessório. Existe a necessidade de criar uma abordagem padrão universalmente aceite para a gestão destes casos.⁽²⁸⁾

Micofenolato de mofetil

Este medicamento aparenta ser eficaz em doentes com formas menos severas de PTI crónica ou quando apresentam outras citopenias autoimunes, como é o caso do Síndrome de Evans ou o Síndrome Linfoproliferativo Autoimune. Infelizmente, ainda existem poucos dados em relação ao seu mecanismo de ação, bem como ao seu uso como tratamento de PTI em crianças. Este medicamento é um imunomodulador que apresenta efeitos citostáticos nos linfócitos B e T.⁽²¹⁾

A dose recomendada é 20 a 40 mg/kg/dia, administrado em duas doses. São necessárias 4 a 6 semanas para se poder verificar uma resposta e, dos dados já existentes observa-se uma taxa de resposta entre os 50 a 60%. Os principais efeitos secundários são cefaleias e alterações gastrointestinais.⁽²¹⁾

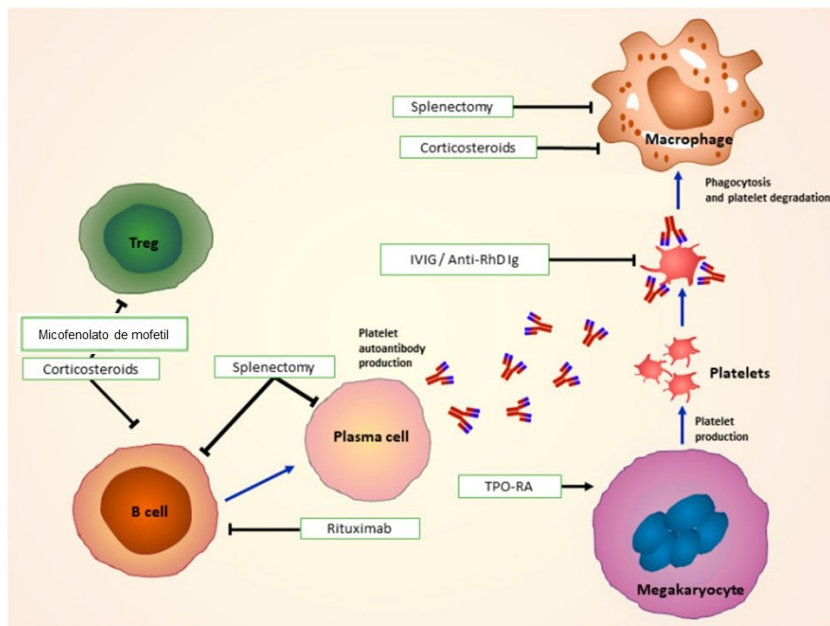


Figura 2 – Mecanismo de Ação dos Tratamentos usados na PTI. Os corticoides são usados como primeira linha no tratamento e modulam a função dos FcR e dos linfócitos Treg e B. Em combinação ou não com o IVIg e imunoglobulina anti-D, eles prejudicam a apresentação de antígenos e o reconhecimento de plaquetas revestidas de autoanticorpos por parte dos macrófagos. Os tratamentos de segunda linha, como a esplenectomia, remove-se o local de destruição plaquetária. O rituximab têm como alvo os linfócitos B, produtores de anticorpos. Os agonistas rTPO, romiplostim e EPAG, estimulam a produção de plaquetas pelos megacariócitos. O micofenolato de mofetil diminui a proliferação dos linfócitos T e B. (Adaptado de Singh A et al. 2021.⁽⁷⁾)

3.7.4. Abordagem Terapêutica

Doentes recém diagnosticados com hemorragia ativa e contagem plaquetária $< 30 \times 10^9/L$.

O protocolo para o estudo e tratamento de trombocitopenia imune (PTI- 2018) da Associação Espanhola de Pediatras, recomenda a administração de 1 dose de IVIg seguida de uma avaliação às 24h:

- Se a hemorragia ativa persistir, adicionar uma segunda dose de IVIg;
- Se os sintomas resolverem, reavaliar de novo às 72h;
- Se os sintomas continuarem a melhorar, manter o doente sob observação;
- Se voltar a ter uma hemorragia ativa, iniciar corticoterapia (prednisolona ou metilprednisolona) ou administrar uma dose de IVIg.⁽²¹⁾

No caso de a hemorragia ativa continuar, apesar do tratamento descrito anteriormente, recomenda-se a discussão do caso com um hematologista pediátrico sobre possibilidade de administração de Imunoglobulina anti-D se Rh+, um bolús de corticoides ou dose oral alta de dexametasona.⁽²¹⁾

Nos doentes com hemorragia mucocutânea ou fatores de risco hemorrágico, aconselha-se iniciar o tratamento com corticoterapia (prednisolona ou metilprednisolona). No caso de progressão para hemorragia ativa, administrar uma dose de IVIg e proceder como descrito anteriormente.⁽²¹⁾

Em doentes que apenas manifestem hemorragia cutânea, propõe-se “*watch and wait*” com controlo analítico em intervalos regulares. A gestão do doente deve ser baseada em sintomas e resultados analíticos.⁽²¹⁾

Doentes com PTI persistente ou crónica e uma contagem plaquetária estável ou $> 30 \times 10^9/L$.

A recomendação é manter o doente sob observação com a realização de exames de controlo.⁽²¹⁾

Doentes com PTI persistente ou crónica e uma contagem plaquetária $< 30 \times 10^9/L$.

A abordagem terapêutica nestes casos requer uma ponderação dos diversos fatores de risco. Recomenda-se unicamente observação para os doentes sem episódios de hemorragia ativa ou fatores de risco hemorrágico.⁽²¹⁾ Para todos os outros casos as recomendações existentes são as seguintes:

- **PTI persistente:** em episódios de hemorragia ativa administrar IVIg, Imunoglobulina anti-D, prednisolona ou dexametasona. No caso de manutenção destes episódios, recomenda-se a referenciação deste doente para um especialista de modo avaliar e ponderar outras opções terapêuticas.⁽²¹⁾
- **PTI crónica com sintomatologia persistente:** recomenda-se a administração de agonistas rTPO como fármacos de primeira linha e, reservar os corticoides e IVIg para

tratamento de hemorragias ativas. No caso de falência dos agonistas rTPO devem considerar-se outros fármacos de segunda linha, como o rituximab, esplenectomia ou outro imunossupressor, como o micofenolato de mofetil.⁽²¹⁾

Tratamento de doentes em risco de vida ou situações especiais de risco.

Em situações especiais de risco como trauma cranioencefálico (TCE), politrauma, cirurgia de urgência ou programada, o nível de plaquetas deve ser superior ao necessário para prevenir hemorragias espontâneas.^(5,28) Por isso, encontra-se recomendada a administração de IVIg 0,8 – 1 kg se contagem plaquetária < 50 x 10⁹/L.⁽²¹⁾

No caso de uma esplenectomia programa, administrar IVIg 0,8 – 1 kg se contagem plaquetária < 20 x 10⁹/L.⁽²¹⁾

Em relação a doentes com hemorragia intracraniana ou hemorragia major com risco de vida, recomenda-se a administração sucessiva de:⁽²¹⁾

1. IV Metilprednisolona 10 mg/kg,
2. IV IVIg 400 mg/kg,
3. Concentrado Plaquetário (CP) 1 unidade/5-10kg/6-8h. Se hemodinamicamente estável, ponderar apenas quando não se observa resposta aos fármacos de primeira linha ou quando for necessário realizar algum tipo de cirurgia.⁽²⁸⁾
4. IV IVIg 400 mg/kg,
5. Esplenectomia de urgência: considerar caso a caso, considerando sempre como último recurso.⁽²⁸⁾

Pode-se ponderar a administração de altas doses dos agonistas rTPO, de preferência o romiplostim, uma vez que é injetável. Apesar de serem necessários cinco a sete dias para se observar os seus efeitos, podem ser úteis para aumentar e prolongar o nível de plaquetas e, deste modo, reduzir o risco de hemorragia.⁽²⁸⁾

Existem outros medicamentos que podem ser úteis na gestão destes casos, mas ainda existem poucas evidências. Em alguns casos de hemorragia intracraniana pode ser necessária a administração de manitol, soro hipertónico e, em alguns casos, a realização de craniotomia. Por fim, a utilização de agentes antifibrinolíticos podem ser úteis no controlo da hemorragia, contudo os dados existentes ainda são limitados e reporta-se um aumento do risco de trombose.⁽²⁸⁾

3.8. Prognóstico

A remissão ocorre quando estamos perante uma contagem plaquetária com valores superiores a $> 100 \times 10^9/L$ durante 12 meses.⁽¹⁷⁾ A maioria dos casos resolvem espontaneamente, aproximadamente metade dos casos recuperam em três meses após o início dos sintomas, enquanto 60% a 75% recupera em seis meses.⁽⁵⁾ Contudo, pode ocorrer a qualquer momento, mesmo após alguns anos com PTI crônica, sendo mais provável quando os níveis de plaquetas não são muito baixos.⁽²⁸⁾

A probabilidade de ocorrer uma remissão espontânea está correlacionada com a idade, tendendo a diminuir com a idade e verificando-se nos adultos uma forma crônica e mais sintomática. Além disso, deve ser tido em linha de conta que o risco de hemorragia e a taxa de mortalidade vão aumentando com o avançar da idade.^(2,7)

Tabela 5 – Probabilidade de Remissão Espontânea consoante a idade.

(Adaptado de Neunert C. et al. 2019⁽¹⁷⁾)

Idade	Probabilidade de Remissão Espontânea
< 1	74%
1 – 6	67%
10 - 20	62%

Aproximadamente 20 a 30% dos casos evoluem para cronicidade. Os principais fatores de riscos para uma forma crônica são: o sexo feminino, idade avançada, trombocitopenia ligeira ou moderada no início do diagnóstico, contagem plaquetária alta, início insidioso de sintomas, ausência de hemorragia das mucosas no diagnóstico, ausência de resposta ao tratamento, ausência de um fator desencadeante como uma infeção ou vacinação recentes e, menos frequente, Ig diminuída.^(1,10)

Um estudo nórdico acompanhou durante 5 anos crianças com PTI crônica e reportou que mais de metade nunca necessitou de internamento. Metade dos casos recuperou 5 anos após o diagnóstico e, em menos 10% dos casos, ocorria uma manifestação hemorrágica grave com um valor de plaquetas $< 20 \times 10^9/L$.⁽³⁴⁾

Por fim, a mortalidade em crianças com PTI é muito rara. Em crianças recém-diagnosticadas a mortalidade associa-se a complicações no decurso de hemorragias severas e em casos de instabilidade hemodinâmica. Por outro lado, a morbidade e mortalidade associada em casos de PTI crônica deve-se às complicações da administração prolongada de corticoides, imunossuppressores e da esplenectomia.^(28,35,36)

Capítulo 4. Apresentação de um Caso Clínico

Menino de 4 anos, previamente saudável.

Observado no SU aos 35 meses (fev 2021) por aparecimento de exantema micropapular centrípeto, sem prurido e com início cerca de 2 semanas antes. Referida epistaxis moderada no 1º dia de surgimento do exantema, o que não era habitual e noção de aparecimento de petéquias e equimoses mais fáceis. Referido também, um quadro caracterizado por rinorreia e tosse seca durante 3 dias, sem outros sintomas associados, cerca de 4 semanas antes da observação. História recente de obstipação.

Foram negadas outras manifestações hemorrágicas, outros sintomas digestivos ou respiratórios, febre, perda de peso, anorexia e odinofagia.

Relativamente aos antecedentes pessoais, nasce bem, às 39 semanas de gestação com 2,630 kg. Parto por cesariana devido a apresentação pélvica. Crescimento estaturponderal regular e desenvolvimento psicomotor adequado. Foi amamentado exclusivamente até aos 6 meses, sem intercorrências na progressão alimentar e sem registo de alergias ou intolerâncias. Sem alergias medicamentosas conhecidas. Tem o PNV atualizado e complementado com a vacina contra a *Neisseria meningitidis* do grupo B.

Três episódios de bronquiolite anteriores, dois deles com necessidade de internamento.

Dos antecedentes familiares, sem registo de consanguinidade, doenças congénitas ou coagulopatias. Mãe fez ooforectomia e salpingectomia direitas por neoplasia benigna do ovário direito aos 19 anos. Avó materna foi submetida a histerectomia aos 45 anos por neoplasia do útero. Diversos casos de neoplasia gástrica no lado materno (bisavô e respetivos irmãos).

A criança reside com os pais, sem animais de estimação, em apartamento próprio com boas condições habitacionais e, situado em meio urbano. Sem história de viagens recentes.

À observação inicial no SU, apresentava-se bom estado geral. Mucosas coradas e hidratadas. Exantema petequial disperso, mais evidente a nível dos membros inferiores e face, com pequenas equimoses recentes a nível dos joelhos. mMúltiplas

microadenopatias móveis e indolores na cadeia cervical posterior. Orofaringe ligeiramente hiperemiada, sem hipertrofia valorizável. Auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações, bem como o exame abdominal.

Da investigação inicial destacam-se tempos de coagulação normais, estudo bioquímico e função hepática sem alterações relevantes. Hemograma com trombocitopenia ($9 \times 10^9/L$ plaquetas), confirmada no ESP, que não revelou alterações morfológicas. Registo de hemograma anterior 2019 com $295 \times 10^9/L$ plaquetas.

Colocada a hipótese diagnóstica de PTI fruste e atendendo à idade da criança, ficou internado e iniciou ciclo de corticoterapia (metilprednisolona 2mg/kg seguido de prednisolona oral 2 mg/kg, num total de 7 dias de tratamento).

Sem intercorrências significativas, apenas progressão do exantema, com aparecimento de petéquias no palato. Sem episódios de hemorragia activa. Teve alta ao 3º dia com contagem plaquetária de $26 \times 10^9/L$.

Reavaliado após terapêutica, mantinha trombocitopenia ($11 \times 10^9/L$ plaquetas) confirmada pelo ESP.

Caso avaliado pelos serviços de pediatria e imunohemoterapia do hospital, juntamente com o serviço de Hematologia do Hospital Pediátrico de Referência da região centro, tendo ficado sob vigilância ativa das manifestações clínicas e controlo analítico.

A partir desde momento e durante um ano e dois meses verificou-se a recorrência de trombocitopenia, diversas respostas transitórias ao tratamento (corticoterapia e imunoglobulina ev) com necessidade de vários internamentos.

De modo a simplificar, não será descrito por texto o que aconteceu durante este hiato temporal, estando representado por ordem cronológica e esquematicamente nas seguintes secções: “Resultados dos MCDT’s” e “Evolução Clínica do Doente”. Em seguida serão detalhados alguns aspetos relacionados com a gestão do doente.

Ao longo do tempo, verificou-se sempre uma boa resposta inicial à administração de IVIg, mas sempre temporária.

Efetou no total 9 ciclos de IVIg entre abril e novembro de 2021, mantendo-se sob corticoterapia. Deste modo, é proposto o início de um fármaco de segunda linha, o EPAG, que iniciou em janeiro de 2022.

Desde esse momento, apesar de continuar clinicamente a exibir petéquias e equimoses, estas são mais escassas e de rápida resolução, não tendo ocorrido mais nenhuma recidiva com necessidade de intervenção médica.

Neste momento continua a ser seguido em consultas em ambos os hospitais com o objetivo de adequar a terapêutica consoante as manifestações clínicas e o controlo analítico.

4.1. Resultados dos MCDT's

Tabela 6 – Resultados dos MCDT's realizados durante a avaliação do caso clínico.

Data	MCDT's		Resultado	Valor de Referência	
15/02/21	Hemograma	Leucócitos	8,1 x 10 ⁶ µL	4,5 - 17	
		Eritrócitos	4,24 x 10 ⁶ µL	3,80 - 5,40	
		Hemoglobina	12,4 g/dL	11 - 14	
	Contagem plaquetária		9 000 µL	140 - 440	
	Esfregaço de Sangue Periférico		Sem alterações relevantes.*	-	
	Estudo de Coagulação	TP	12,9	9,4 - 13,4	
		TP-INR	1,03		
		aPTT	32,30	25,10 - 34,70	
	Bioquímica	Ureia	18 mg/dL	17 - 48	
		Creatinina	0,45 mg/dL	0,24 - 0,41	
		AST	38 U/L	0 - 38	
		ALT	21 U/L	0 - 41	
		LDH	373 U/L	125 - 220	
		PCR	0,01 mg/dL	0,00 - 0,50	
	Sedimento Urinário		Sem alterações		
	16/02/21	Estudo Microbiológico	SARS COV-2	Negativo	-
			Influenza A e B		
VSR					
HIV 1/2		Não Reactivo			
CMV		IgG Reativo			
VHB		Reativo para HBsAC			
VHC		IgM e IgG não reativo			
VHS 1/2					
EBV					
Parvovírus					
Teste de Coombs direto e indireto		Negativo			
Grupo Sanguíneo		O (Rh -)	-		
01/03/21	Imunoglobulinas séricas	IgA	69 mg/dL	20 - 100	
		IgM	100 mg/dL	20 - 100	
		IgG	746 mg/dL	453 - 916	

*Nas análises seguintes confirma-se trombocitopenia, sem agregados plaquetários ou alterações morfológicas.

4.2. Evolução do Doente

Tabela 7 – Evolução do Doente durante um ano e dois meses.

Data	Plaquetas (uL)	Clínica	Intern. (dias)	Tratamento
15/02/21	9 000 → ↑ 26 000	Petéquias e equimoses Epistaxis moderada há 2 semanas	3	MetilPDN EV 2 mg/kg + 7 dias de PDN oral 2mg/kg
22/02/21	↓ 11 000	Equimoses.	-	“Watch and wait”
1/03/21	↓5 000 → ↑ 185 000	Petéquias e equimoses	2	IVIg 800 mg/kg
17/03/21	↓ 68 000	-	-	“Watch and wait”
24/03/21	↓ 18 000	Petéquias e equimoses	-	“Watch and wait”
31/03/21	↓ 9 000 → ↑ 173 000	Equimoses	2	IVIg 800 mg/kg Inicia PDN 3 mg/kg/dia + esomeprazol 10mg id [§]
15/04/21	↓ 15 000	Petéquias	-	PDN 1mg/kg/dia - 8 dias + início de desmame
26/04/21	≈ 15 000	TCE + pequeno hematoma epicutâneo	2	PDN 0,57 mg/kg/dia
14/05/21	↓ 10 000	Epistaxis ligeira há 1 semana	-	PDN 0,28 mg/kg/dia
20/05/21	↑ 18 000	Petéquias e equimoses	-	PDN 0,17 mg/kg/dia (começa em dias alternados)
07/06/21	↓13 000 → ↑ 232 000	Hematomas por traumatismo	2	IVIg 800 mg/kg PDN 0,17 mg/kg/dia 3x semana
23/06/21	↓ 112 000	-	-	PDN 0,17 mg/kg/dia 3x semana
26/07/21	↓ 12 000	-	-	PDN 0,083 mg/kg 3x semana
05/08/21	≈ 12 000	Equimoses	-	PDN 0,083 mg/kg 3x semana
16/08/21	↓ 9 000 → ↑ 189 000	3x Epistaxis. Equimoses de traumatismo há 4d	2	IVIg 800 mg/kg PDN 0,17 mg/kg 3x semana
08/10/21	↓ 3 000 → ↑ 172 000	Confluente petequeal no palato duro	4 (2 em UCID)	Infusão de resgate de IVIg 600 mg/kg Suspende PDN

Metilprednisolona (MetilPDN), Prednisolona (PDN)

§ A toma de PDN é sempre acompanhada por um Inibidor de Bomba de Protões (IBP), neste caso esomeprazol 10mg id.

Data	Plaquetas (uL)	Sintomas	Intern. (dias)	Tratamento
12/11/21	↓ 4 000 → ↑ 191 000	Palato com extensas equimoses e petéquias	2	Infusão de resgate IVIg 600mg/kg.
28/11/21	↓ 8 000 → ↑ 91 000	Petéquias há 5d	3	Infusão de resgate de IVIg 600mg/kg.
13/12/21	↓ 9 000 → ↑ 112 000	Petéquias e 3x epistaxis em 3 dias	3	IVIg 800 mg/kg
29/12/21	↓ 8 000 → ↑ 137 000	Petéquias	3	IVIg 800 mg/kg
07/01/22	↓ 78 000	-	-	Leva EPAG (começar quando plaquetas < 50)
12/01/22	↓ 19 000	-	-	EPAG oral 25mg id
27/01/22	↓ 7 000	Petéquias e algumas equimoses	-	EPAG oral 50 mg id alternados com 25mg
11/02/22	↑ 9 000	Equimoses escassas e petéquias de rápida resolução	-	EPAG oral 50 mg id
18/02 a 25/02/22	↑ 27 000	Algumas petéquias.	-	EPAG oral 50 mg id
11/03/22	↑ 30 000	-	-	EPAG oral 50 mg id/3d, restantes dias 75 mg
25/03/22	↑ 70 000	1 epistaxis isolado, resolução espontânea. Sem petéquias ou equimoses.	-	EPAG oral 50 mg id/3d, restantes dias 75 mg
14/04/22	↑ 105 000	Sem petéquias ou equimoses	-	EPAG oral 50 mg id/3 dias, restantes dias 75 mg

Metilprednisolona (MetilPDN), Prednisolona (PDN)

Hemorragia

"Watch and wait"

Tratamento com corticoides

Tratamento com IVIg

Tratamento com EPAG

Capítulo 5. Discussão

O caso descrito apresenta uma criança com uma forma crónica de PTI Primária, ou seja, uma trombocitopenia por período superior a 12 meses desde o diagnóstico. A maior vantagem das crianças é que, apesar da progressão para cronicidade, continuam a ter maiores hipóteses de remissão espontânea comparativamente com os adultos, mesmo que por vezes demore alguns anos.⁽²⁸⁾

Dos fatores de risco para cronicidade, no caso relatado verifica-se ausência hemorragia das mucosas no diagnóstico e ausência de resposta ao tratamento. Apesar de uma das primeiras manifestações ter sido *epistáxis*, no momento do diagnóstico apenas apresentava equimoses e petéquias.

Por outro lado, este caso apresentou ao longo dos meses valores muito baixos de plaquetas, valores pelos quais, segundo a literatura, não estão correlacionadas com maior risco de cronicidade. Estes dados apoiam o fato de que nem sempre estes fatores predizem com segurança quais os doentes em risco de vir a desenvolver PTI crónica. Segundo o relatório do Grupo de Estudo Cooperativo de Trombocitopenia Imune (ICIS), a contagem de plaquetas $> 20 \times 10^9/L$ obteve uma sensibilidade de 88%, mas uma especificidade de apenas 21% na previsão de hemorragia severa.⁽¹⁰⁾

A apresentação inicial dos sintomas aquando do diagnóstico continha as características expectáveis de um diagnóstico de PTI.^(1,5,21) Por outras palavras, temos uma criança previamente saudável que, 4 semanas após uma infeção respiratória, de forma súbita, apresenta quadro de epistáxis seguido de petéquias e equimoses. Por outro lado, teve uma confirmação tanto laboratorial ($9 \times 10^9/L$) como no esfregaço de sangue periférico, de trombocitopenia isolada.

Durante o acompanhamento nunca foi referenciada a utilização de escalas para caracterizar os sinais. Estas escalas permitiram demonstrar que a maioria das crianças com PTI não apresentam manifestações hemorrágicas graves, apesar de baixas contagens de plaquetas.⁽⁵⁾

Apresentava múltiplas microadenopatias, regulares, móveis e indolores na cadeia cervical posterior, sem outras alterações. Este constituiu o único “*red flag*” encontrado durante a recolha da história clínica e exame objetivo que fizesse pensar noutros

diagnósticos possíveis. Porém, não se descobriu a sua causa e, apresentou remissão após umas semanas sem novo reaparecimento.⁽²³⁾

Apesar dos antecedentes familiares importantes a vigiar no futuro, a literatura não assume nenhuma correlação relevante entre estes e a PTI e, por isso, assumimos que este caso não apresenta antecedentes familiares relevantes.⁽⁵⁾ Através da história clínica, exame objetivo e dos MCDTs foi possível excluir outras causas de trombocitopenia.

O diagnóstico foi feito numa criança do sexo masculino, género mais afetado, durante o segundo/terceiro ano de idade, altura em que está registado o pico de incidência nas crianças.^(1,11,13) Por outro lado, o facto de ter ocorrido no inverno vai de encontro aos dados recentes que mostram que a PTI tem uma variação sazonal, com um pico maior durante o inverno.⁽¹¹⁾

O acompanhamento e gestão do doente foi feito por uma equipa multidisciplinar, com intervenção de pediatras e hematologistas. Os pais também exerceram um papel muito importante porque coube a eles, após terem sido ensinados, a identificar os sinais de alarme, evitar o uso de certos medicamentos e gerir o nível de atividade da criança de modo a evitar traumatismos.

Durante um ano e dois meses após o diagnóstico existiram vários momentos com necessidade de observação médica, tratamento e internamento. A monitorização do doente foi gerida consoante as suas manifestações clínicas e respostas ao tratamento.

As principais manifestações clínicas observadas foram petéquias e/ou equimoses e 5 episódios de hemorragia moderada ativa de grau 3 de fácil de controlo. Estas manifestações, exceptuando uma, estiveram sempre associadas a um valor baixo de plaquetas ($< 20 - 30 \times 10^9/L$), logo com um risco aumentado para hemorragia espontânea e ativa. A exceção, corresponde a um episódio de epistaxis de resolução espontânea, que decorreu durante a toma do EPAG, em que as plaquetas se encontravam com um valor de $70 \times 10^9/L$. Isto demonstra que existe uma variabilidade individual na severidade das manifestações hemorrágicas, que ainda não está completamente compreendida e é independente do nível de plaquetas.⁽²⁸⁾

Em relação ao tratamento, é relevante compreender que durante o primeiro ano após o diagnóstico, as crianças têm uma probabilidade alta de remissão espontânea e, por isso, é de extrema importância adiar e evitar tratamentos como esplenectomia ou que

estejam associados a uma maior incidência de complicações, como é o caso do rituximab.^(2,24) É por este motivo que nos casos de doença severa ou crónica se tende a protelar a realização de esplenectomia, para evitar a posterior utilização de imunossuppressores. Porém, a esplenectomia tem uma percentagem de cura de 60%, sendo em alguns casos considerada uma solução a longo prazo que permite melhorar a qualidade de vida e de saúde, diminuir os custos e, evitar o uso contínuo de tratamentos potencialmente tóxicos.^(3,24,37)

Além disso, é importante salientar que o tratamento deve ser direcionado com o objetivo de controlar os sintomas (parar hemorragia, minimizar riscos hemorrágicos, melhorar qualidade de vida) em vez de prevenir o desenvolvimento de PTI crónica.^(5,21,28)

Como se observou uma boa resposta a um ciclo de corticoides e não havia manifestações de hemorragia ativa, procurou-se inicialmente que o doente ficasse apenas em observação. Num estudo retrospectivo observou-se que tanto a metilprednisolona como a dexametasona tiveram taxas de respostas semelhantes (96,5%) e com efeitos secundários ligeiros.^(5,37)

Contudo, não conseguiu manter uma resposta duradoura ao tratamento inicial apenas com corticoides e, deste modo, existiu uma diminuição contínua do valor de plaquetas com risco elevado de hemorragias severas. Por estes motivos, decidiu-se, utilizar mais que um fármaco de primeira linha, corticoides e IVIg, uma vez que este doente não tinha indicação para Imunoglobulina anti-D por ser Rh -.

Um estudo demonstrou que não existem diferenças significativas entre metilprednisolona, IVIg ou anti-D no tratamento de crianças recém diagnosticadas. Por outro lado, outros estudos mostraram que não existe uma diferença significativa entre IVIg e Imunoglobulina anti-D.⁽⁵⁾

Para além de ter feito vários ciclos de IVIg (9 ciclos no total), realizou um ciclo prolongado de corticoides. Este ciclo acabou por demorar oito meses, embora a maior parte do tempo tenha decorrido com baixas doses. No geral, o uso ideal de corticoides seriam 7-10 dias até um máximo de 1 a 2 meses, porém existem casos em que tal não é possível. Ao usar-se corticoides durante um período longo, deve-se ter em atenção aos seus efeitos secundários a longo prazo, reforçando a vigilância no crescimento e desenvolvimento da criança.^(5,21,28)

Os fármacos de segunda linha cada vez mais têm sido usados em crianças com PTI, permitindo novas abordagens em casos persistentes, crónicos ou refratários à terapia de primeira linha. Por sua vez, isto vai permitir atrasar a utilização de medicação mais agressiva como o rituximab ou a esplenectomia.^(5,21,28)

Contudo, enquanto não existirem estudos randomizados que demonstrem eficácia e evidências de um perfil seguro na sua utilização, o seu uso exige uma monitorização apertada por especialistas pelas suas potenciais complicações.⁽²⁴⁾ Neste caso clínico, até ao momento, não foram observadas evidências de toxicidade.

A grande desvantagem que se verifica em redor das opções medicamentosas atuais reside no facto de existir uma carência efetiva de dados comparativos entre os diferentes grupos farmacológicos. Infelizmente, os fármacos de segunda linha ainda não estão totalmente compreendidos, quer por desconhecimento das doses alvo ideais, quer pelo desconhecimento face aos efeitos associados ao seu uso prolongado.⁽²⁴⁾

No geral, devido à escassez de ensaios clínicos randomizados, observa-se controvérsia em relação à prática clínica, com reflexo ao nível das decisões na abordagem diagnóstica, terapêutica e na monitorização.⁽¹⁷⁾ Existe a necessidade de criação de um exame gold-standard que permita o diagnóstico de forma direta e rápida.⁽⁵⁾ Apesar de haver um melhor conhecimento do diagnóstico diferencial da PTI primária, a forma secundária e a forma de trombocitopenia não imune continuam a ter um atraso na sua correta identificação e diagnóstico.^(5,25)

Por outro lado, apesar dos avanços existentes na abordagem diagnóstica e terapêutica, ainda existe uma carência de informação na gestão de doentes com PTI persistente ou crónica, não permitindo estabelecer um plano ideal de tratamento. Até ao dia de hoje ainda não se chegou a uma conclusão/consenso se as crianças com PTI crónica devem ser consideradas como refratárias ao tratamento.^(2,24)

Por outro lado, na literatura, os algoritmos atuais, descrevem os exames a realizar em casos de PTI persistentes ou crónicas, contudo, não se encontram organizados numa ordem subsequente e informativa.⁽²³⁾

Em relação à abordagem terapêutica, observa-se uma grande discordância entre diferentes países, sendo o único aspeto comum a fraca adesão às *guidelines* e ao rácio de utilização de tratamento em excesso, apesar destas terem sido atualizadas com planos menos complexos. Nos EUA, mais de 90% dos doentes são tratados, enquanto apenas 15% realmente evidenciam manifestações hemorrágicas.⁽³⁸⁾

Capítulo 6. Conclusão e Perspetivas Futuras

Como perspetiva futura, torna-se relevante a criação de um protocolo de abordagem diagnóstica e terapêutica de forma consensual e que seja internacionalmente aceite. Por outro lado, é a realização futura de diversos estudos randomizados que permitam uma melhor compreensão da eficácia e segurança dos diversos fármacos utilizados em crianças com PTI.^(5,24,28)

Em Portugal, assume-se também a importância de colheita de dados epidemiológicos, destacando-se a escassez dos mesmo atualmente quanto à incidência, prevalência, e distribuição etária e por género desta doença no nosso país, bem como a ausência de medidas terapêuticas instituídas nos diversos Centros Hospitalares do País, e a respetiva resposta às mesmas.

O presente trabalho e revisão procura fornecer um contributo na compreensão dos aspetos fisiopatológicos, epidemiológicos e terapêuticos da Trombocitopenia imune em crianças.

A relevância do caso assenta na complexidade da apresentação clínica, do diagnóstico e abordagem terapêuticas desafiantes. E, apesar do desenvolvimento dos métodos complementares de diagnóstico e métodos de tratamento, a abordagem diagnóstica e terapêutica ainda se mantém um desafio na medicina atual, quer pela falta de estudos, como pela controvérsia existente face às diretrizes, *guidelines* e protocolos existentes.^(5,22,24,28)

Bibliografia

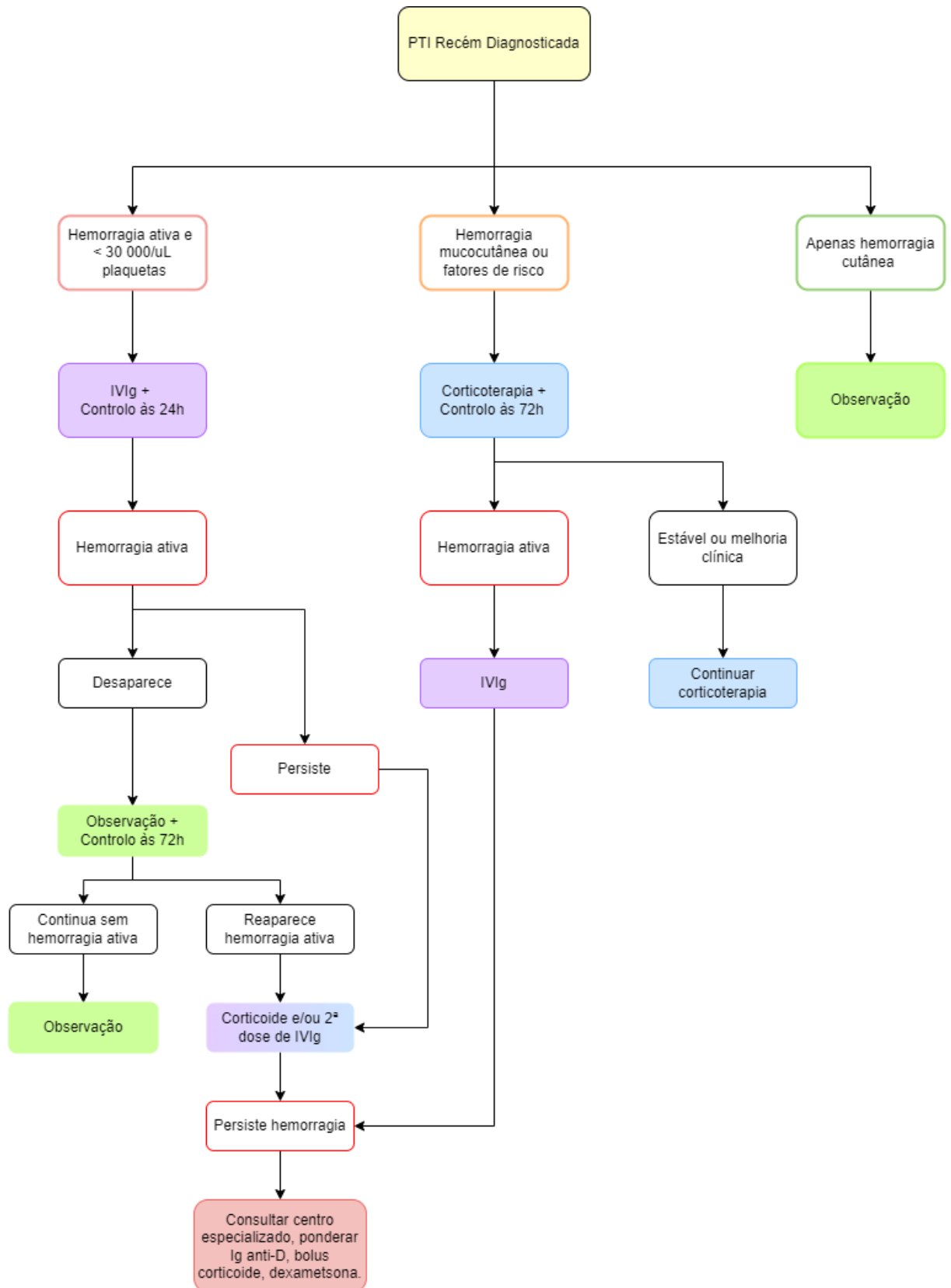
1. Videira-Amaral JM. Tratado de Clínica Pediátrica - Livro de Pediatria. [Internet]. 3^a edição. Lisboa: Círculo Médico; 2022. Consultado a 25 de março de 2022, disponível em <https://tratadoclinicapediatria.pt>.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12; 113(11): 2386–93.
3. Remiker A, Neunert C. Splenectomy for immune thrombocytopenia: The evolution and preservation of treatment. *Haematologica*. 2020 Nov; 105(11): 2507–9.
4. D’Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP in children: Pathophysiology and current treatment approaches. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Jan ;35(1): 1–13.
5. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 19; 3(22): 3780–817.
6. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccines Immunother*. 2013 Jan 16;9(5): 1158–62.
7. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary immune thrombocytopenia: Novel insights into pathophysiology and disease management. *J Clin Med*. 2021 Feb 16; 10(4): 1–21.
8. Li J, Van Der Wal DE, Zhu G, Xu M, Yougbare I, Ma L, et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2015 Jul 17; 6(7737): 1-16.
9. Varki A. Sialic acids in human health and disease. *Trends Mol Med*. 2008 Aug 01;14(8):351–60.
10. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2019 Mar 13;39(3):238–49.
11. Sasseti M, Ferrito S, Marques R, Braga M. Trombocitopenia Imune: Desafio Diagnóstico em Dois Lactentes. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2018 Jul 09;49(3):260–4.
12. Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP: Is it different from adult ITP? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;1:405–11.
13. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol*. 2007 Sep; 14(5): 515–9.
14. Angum F, Khan T, Kaler J, Siddiqui L, Hussain A. The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: A Narrative Review. *Cureus*. 2020 May 13; 12(5): 1-10.

15. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: A comparative prospective observational registry of the intercontinental cooperative immune thrombocytopenia study group. *Haematologica*. 2011 Dec; 96(12): 1831–7.
16. Cardoso B., Rubim J., Sampaio P., Andrade R. Relato de Caso: Púrpura Trombocitopênica Imunológica Secundária à infecção por SARS-COV-2 em paciente pediátrico. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2020 Nov. 42(2): 554-5.
17. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 3; 3(23): 3829–66.
18. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: A systematic review. *J Thromb Haemost*. 2015 Mar; 13(3): 457–64.
19. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*. 2002 Nov 01; 141(5): 683–8.
20. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14; 115(2): 168-186.
21. Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera Á, Dasí MA, Sastre A, Berrueco R, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria: PTI – 2018. *An Pediatr*. 2019 Jun 6; 91(2): 127.e1-127.e10.
22. Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, Heitink-Pollé KM, Kruse C, Imbach P, et al. Immune thrombocytopenia (ITP): Current limitations in patient management. *Medicina*. 2020 Nov 30; 56(12): 1–10.
23. Schifferli A, Heiri A, Imbach P, Holzhauser S, Seidel MG, Nugent D, et al. Misdiagnosed thrombocytopenia in children and adolescents: Analysis of the Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP. *Blood Adv*. 2021 Mar 12; 5(6): 1617–26.
24. Berrueco R, Dapena JL, Sebastián E, Sastre A. Controversies in the treatment of paediatric immune thrombocytopenia. *An Pediatr*. 2018 Set 01; 89(3): 189.e1-189.e8.
25. Santana LM, Neves T, Fenilli AC, Borba LG De, Kirst D, Fetter F, et al. Trombocitopenia autoimune em crianças: revisão das recomendações do último consenso. *Rev Med e Saúde Brasília*. 2013; 2(3): 77–82.
26. Consolini R, Costagliola G, Spatafora D. The centenary of immune thrombocytopenia-Part 2: Revising diagnostic and therapeutic approach. *Front Pediatr*. 2017 Aug 21; 5(179): 1–11.
27. Bussel BJ. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Initial management. [Internet]. Uptodate 2022. [Revisto 2022 May; consultado em 2022 Apr 6]. Disponível

- em https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ityp-in-children-initial-management?source=mostViewed_widget#H4.
28. Bussel BJ. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Management of chronic disease. [Internet]. Uptodate 2022. [Revisto 2022 Apr; consultado em 2022 Apr 8]. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ityp-in-children-management-of-chronic-disease?source=mostViewed_widget.
 29. Heitink-Pollé KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, Tamminga RYJ, Smiers FJ, Van Woerden NL, et al. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: A randomized controlled trial. *Blood*. 2018 Aug 30; 132(9): 883–91.
 30. Smith KGC, Clatworthy MR. Europe PMC Funders Group Fc γ RIIB in autoimmunity and infection: evolutionary and therapeutic implications. *Nat Rev Immunol*. 2014 Aug 29; 10(5): 328–43.
 31. Ahmed HAW, Masoud AT, Han J, Adel Sofy A, Saeed Ahmed A, Abdesattart AT, et al. Eltrombopag Effectiveness and Tolerability in Chronic Immune Thrombocytopenia: A Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb*. 2021 Apr 20; 27: 1-10.
 32. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. [Internet] *Sci Rep*. 2018 Jan 12; 8(576): 1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-19099-8>.
 33. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: Down but not out. *Blood*. 2018 Mar 15. 131(11): 1172–82.
 34. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie*. 2017 Jan 31; 37(1): 36–44.
 35. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: An observational study. *Lancet*. 2001 Dec 22; 358(9299): 2122–5.
 36. Danese MD, Lindquist K, Gleeson M, Deuson R, Mikhael J. Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2009 Oct; 84(10): 631–5.
 37. Su Y, Xu H, Xu Y, Yu J, Dai B, Xian Y, et al. A retrospective analysis of therapeutic responses to two distinct corticosteroids in 259 children with acute primary idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2009 Jun; 14(5): 286–9.
 38. von Lukowicz H, Schlegel P-G, Härtel C, Morbach H, Haubitz I, Wiegering V. ESPED survey on newly diagnosed immune thrombocytopenia in childhood: how much treatment do we give? *Mol Cell Pediatr*. 2021 Sep 05; 8(1): 4–10.

39. Bergmann F, Rath W. The Differential Diagnosis of Thrombocytopenia in Pregnancy. *Deutsches Arzteblatt International*. 2015 Nov; 112(47): 795-802.

Anexo 2- Algoritmo de Tratamento em PTI Recém Diagnosticada



Retirado de Monteagudo E. et al.2019⁽²¹⁾

Anexo 3 - Algoritmo de Tratamento em PTI Persistente e Crônica

