

# Púrpura Trombocitopénica Imune

## Atitudes Terapêuticas

PAULO OOM DE SOUSA, ANABELA FERRÃO, ABRAÃO ESAGUY

Unidade de Hematologia – Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria  
Faculdade de Medicina – Universidade de Lisboa

### Resumo

Embora a púrpura trombocitopénica aguda da criança seja uma doença com um excelente prognóstico e evolução habitual<sup>(1-2)</sup> para a cura sem sequelas, grande controvérsia existe em relação à necessidade ou não de tratamento médico destas crianças<sup>(3-5)</sup> principalmente quando a contagem inicial de plaquetas circulantes revela um número inferior a 20 000 / mm<sup>3</sup>. Neste trabalho apresentamos os resultados de três atitudes comuns face a uma criança com esta doença: vigilância, administrar gamaglobulina endovenosa na dose de 400 mg/Kg/dia durante 5 dias ou administrar prednisona por via oral na dose de 2 mg/Kg/dia durante 14 dias. É discutida a sua eficácia, efeitos adversos e custos e proposto um esquema de actuação.

**Palavras-chave:** Criança; púrpura trombocitopénica imune; prednisona oral, gamaglobulina endovenosa em altas doses.

### Summary

Although childhood acute immune thrombocytopenic purpura is characteristically a self-limiting disorder with an excellent prognosis, its management remains controversial when the initial platelet count is less than 20 000 / mm<sup>3</sup>. We present the results of three management strategies: expectant therapy, intravenously administered immune globulin 400 mg/Kg per day for 5 consecutive days and orally administered prednisone starting at a dose of 2 mg/Kg per day for 14 days. We discuss the relative efficacy, adverse effects and relative costs and present a consensual protocol.

**Key-words:** Child, acute immune thrombocytopenic purpura, oral prednisone, high dosage intravenous immune globulin.

### Introdução

Embora considerada uma doença de prognóstico geralmente favorável, mesmo quando deixada à sua evolução natural, um grande número de crianças com púrpura trombocitopénica imune (PTI) aguda é submetida a tratamento médico que consiste, habitualmente, na administração de corticoides ou gamaglobulina. A justificação para esta atitude é baseada, entre outros, no risco pequeno mas real, da ocorrência de hemorragia intracraniana quando os valores de plaquetas são inferiores a 20 000 / mm<sup>3</sup>. Diversos estudos têm sido publicados comparando as diferentes modalidades terapêuticas e grande controvérsia existe em relação a qual será o esquema mais indicado tendo sempre como objectivo uma elevação rápida e persistente do número de plaquetas circulantes. É nosso objectivo neste trabalho rever a nossa experiência no tratamento da PTI aguda na criança, uma das principais causas de internamento na Unidade de Hematologia Pediátrica.

### Métodos

**Doentes** – Foram revistos os processos de 110 crianças admitidas na Unidade de Hematologia do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria com o diagnóstico de PTI correspondendo a um período de 7 anos (Dezembro de 1988 a Dezembro de 1995). Os critérios de inclusão foram os seguintes: (1) idade superior a 6 meses e inferior a 15 anos, (2) contagem de plaquetas inferior a 150 000 / mm<sup>3</sup>, (3) mielograma mostrando um número de megacariócitos aumentado ou normal. As crianças foram excluídas se (1) valores de hemoglobina, número total de leucócitos e contagem diferencial incompatíveis com o diagnóstico de PTI aguda, (2) presença de uma causa alternativa para explicar a trombocitopénia como por exemplo esplenomegália, (3) presença de PTI crónica, definida por uma contagem de plaquetas inferior a 150 000 / mm<sup>3</sup> por mais de 6 meses.

**Parâmetros avaliados** – Foram registados para cada criança e sempre que possível os seguintes parâmetros: (1) ano de internamento, (2) estação do ano, (3) sexo, (4) idade, (5) contagem inicial de plaquetas, (6) infecção respiratória ou gastro-intestinal ou imunização nas 4 semanas que precederam o internamento, (7) quadro clínico à entrada, nomeadamente presença ou não de hemorragia activa traduzida por epistaxis, gengivorragias, hematemeses ou melenas, (8) tempo de protrom-

bina e tempo de tromboplastina parcial activada, (9) doseamento de imunoglobulinas, (10) pesquisa de anticorpos IgG antiplaquetários, (11) serologia para vírus respiratórios e entéricos (Adenovirus, Echo, Coxsackie, Citomegalovírus (CMV), vírus de Ebstein-Barr (VEB), vírus da Varicela, Rubéola), (12) esquema de tratamento utilizado.

**Esquemas de tratamento** – Todas as crianças foram sujeitas a uma das seguintes atitudes: (1) – apenas vigilância, (2) – prednisona oral 2 mg/Kg por dia divididos em 3 tomas durante 14 dias, seguido de desmame nos 7 dias seguintes, (3) – gamaglobulina endovenosa 400 mg/Kg por dia em uma toma diária única durante 5 dias (dose total de 2 gm/Kg).

**Avaliação da eficácia terapêutica** – Apenas foi avaliada a eficácia terapêutica nas crianças que tinham, à entrada, uma contagem de plaquetas inferior a 20 000 / mm<sup>3</sup> para evitar assimetrias na contagem inicial de plaquetas nos diferentes grupos. A eficácia de cada esquema terapêutico foi avaliada através de: (1) número de dias necessário, a partir da data do diagnóstico, para atingir valores de contagem de plaquetas de 20 000, 50 000, 100 000 e 150 000 plaquetas / mm<sup>3</sup> durante os 30 dias após o início do esquema terapêutico, (2) ocorrência de recaída, definida como um retorno da contagem de plaquetas para valores inferiores a 150 000 / mm<sup>3</sup> em qualquer altura do tratamento, (3) evolução para cronicidade, definida pela persistência de valores de plaquetas inferiores a 150 000 / mm<sup>3</sup> por mais de 6 meses.

**Análise estatística** – Para a análise dos valores de plaquetas à entrada nos diferentes grupos terapêuticos foi utilizado o teste de t de Student considerando significativos valores de p superiores a 0,01. Na comparação entre os diferentes grupos terapêuticos foi utilizado o teste de qui quadrado para a análise da distribuição de sexos e o teste de t de Student para comparar a distribuição das idades. Na avaliação da eficácia dos diferentes protocolos terapêuticos foi utilizada uma análise não paramétrica através do teste de Kruskal-Wallis. Para a análise de frequência de recaídas e evolução para cronicidade nos diferentes grupos terapêuticos utilizámos o teste de qui quadrado.

## Resultados

**Doentes** – Dez das crianças inicialmente avaliadas foram excluídas por serem insuficientes os dados de seguimento disponíveis. Foram assim admitidas no estudo um total de 100 crianças (39 do sexo feminino e 61 do sexo masculino). Não houve assimetrias na distribuição por anos com uma média de 14 crianças internadas/ano distribuídas do seguinte modo: Primavera – 35, Verão – 24, Outono – 16, Inverno – 25. A idade encontrada foi de 4,4 ± 2,9 anos (média ± desvio padrão) não existindo uma diferença significativa entre os dois sexos (masculino – 4,5 ± 2,9 anos; feminino – 4,2 ± 2,8 anos).

**Características clínicas e laboratoriais** – Metade das crianças admitidas apresentava nos seus antecedentes uma história de infecção viral nas 4 semanas anteriores ao aparecimento

do quadro. Quando ocorreu a infecção foi predominantemente do tipo respiratório superior (41/50 casos). Nos restantes casos tratou-se de infecções gastrointestinais (5/50), um caso de varicela e um caso de rubéola. Uma criança tinha feito a imunização para o sarampo-papeira-rubéola (VASPR) na semana anterior ao aparecimento do quadro clínico. Na maioria das crianças (80%) o quadro clínico resumiu-se ao aparecimento de petéquias e esquimosos dispersas no tronco e membros. A presença de hemorragia activa foi encontrada em 20 crianças correspondendo a 13 casos de epistaxis, 6 de gengivorragias e 1 de melenas. Nenhuma criança desenvolveu hemorragia intracraniana. O número de plaquetas à entrada variou entre 1 000 e 52 000 / mm<sup>3</sup> tendo sido inferior a 20 000 / mm<sup>3</sup> em 81 casos e inferior a 10 000 / mm<sup>3</sup> em 56. O estudo da coagulação foi normal nos 45 casos em que foi realizado. O doseamento de IgA revelou níveis inferiores a 2 desvios padrão para a idade em 8% dos casos em que foi pesquisado (6/79 casos). A pesquisa de anticorpos antiplaquetários foi positiva em apenas 37% dos casos em que esta foi realizada (18/49 casos). A serologia para vírus foi positiva em um terço das crianças (12/38 casos) com positividade para EBV (6 casos), CMV (2), Coxsackie (2), Adenovirus (1) e Varicela (1).

**Evolução da contagem de plaquetas nos diferentes esquemas terapêuticos.** Em 81 casos examinados o número de plaquetas inicial era igual ou inferior a 20 000 / mm<sup>3</sup> tendo sido estes os utilizados para a comparação entre os diferentes grupos terapêuticos. As características das crianças incluídas em cada um destes grupos encontram-se resumidas na tabela 1.

TABELA 1  
Características dos grupos terapêuticos

	Vigilância	Corticoides	Gamaglobulina
Número de crianças	28	28	25
Idade (média ± desvio padrão)	4,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	4,4 ± 3,6
Sexo (masculino : feminino)	1,6 : 1	2,1 : 1	1,7 : 1
Plaquetas / mm <sup>3</sup> à entrada (média ± desvio padrão)	10 589 ± 5 309	9 664 ± 4 953	6 868 ± 3 793

Os doentes tratados com gamaglobulina apresentaram em média uma subida mais rápida dos valores de plaquetas em relação a qualquer um dos outros grupos. Esta diferença foi estatisticamente significativa para os valores de plaquetas de 50 000 / mm<sup>3</sup> (p=0,001), 100 000 / mm<sup>3</sup> (p=0,017) e 150 000 / mm<sup>3</sup> (p=0,001) mas não foi significativa em relação ao número de dias com plaquetas inferior a 20 000 / mm<sup>3</sup> (p=0,23). Não encontramos qualquer diferença quando comparado o grupo que fez corticoterapia e o grupo das crianças mantidas apenas em vigilância em relação a qualquer dos limiares estabelecidos (tabela 2).

TABELA 2

Número de dias (média  $\pm$  desvio padrão) necessários para atingir valores de plaquetas de 20 000, 50 000, 100 000 e 150 000 / mm<sup>3</sup> consoante o grupo terapêutico

Valor de plaquetas / mm <sup>3</sup>	Vigilância	Corticoides	Gamaglobulina
20 000	9,5 $\pm$ 8,8	10,3 $\pm$ 8,3	2,0 $\pm$ 12,9
50 000	12,5 $\pm$ 8,9	14,0 $\pm$ 12,4	2,7 $\pm$ 1,2
100 000	17,1 $\pm$ 14,2	17,4 $\pm$ 14,8	10,8 $\pm$ 14,7
150 000	26,5 $\pm$ 23,0	21,2 $\pm$ 19,4	11,8 $\pm$ 16,4

### Frequência de recaídas e evolução para a cronicidade –

Para esta análise foi excluída uma criança tratada com corticoides por apresentar um tempo de seguimento inferior a 6 meses. No total, 25% das crianças (20/80) necessitaram de ser reavaliadas por reaparecimento de trombocitopénia. Esta frequência foi significativamente maior ( $p=0,018$ ) no grupo tratado com gamaglobulina (10/25) do que nos restantes grupos (corticoterapia – 8/27; sem tratamento – 2/28). A evolução para a cronicidade, definida pela presença de plaquetas inferiores a 150 000 / mm<sup>3</sup> por um período superior a 6 meses, foi registada em 6% dos casos (5/80) não tendo sido encontrada qualquer relação com o grupo terapêutico original (gamaglobulina – 1/25; corticoterapia – 3/27; sem tratamento – 1/28).

### Discussão

Apesar da púrpura trombocitopénica imune aguda ser uma doença com um excelente prognóstico e evolução habitual para a cura sem sequelas<sup>(1,2)</sup>, grande controvérsia existe em relação à necessidade ou não de tratamento médico destas crianças principalmente quando a contagem inicial de plaquetas circulantes revela um número inferior a 20 000 / mm<sup>3</sup>. A justificação para esta discussão baseia-se em parte nos trabalhos que apontam uma incidência de 1% para os casos que se complicam de hemorragia intracraniana quando a contagem de plaquetas é inferior àquele valor<sup>(3-5)</sup> pelo que seria justificável qualquer medida terapêutica que se traduzisse por um mais rápido atingimento desse limiar. Além disso, mesmo quando existe acordo em relação à necessidade de tratamento, a dúvida persiste sobre qual será a droga e a dosagem mais eficazes. De um modo geral o tratamento pode consistir na administração de corticóides (por via oral ou endovenosa) ou gamaglobulina G endovenosa. A análise das diferentes modalidades terapêuticas deverá ter sempre em conta factores como a rapidez de resposta, presença de efeitos adversos, facilidade de administração da droga e custos da terapêutica.

No nosso estudo a administração de gamaglobulina por via endovenosa na dose de 400 mg/Kg/dia durante 5 dias resultou numa subida mais rápida dos valores da contagem de plaquetas do que a administração de corticóides ou a ausência de terapêutica o que está de acordo com dados publicados por outros autores<sup>(1,6)</sup>. No entanto, não encontramos diferença significativa no número de dias necessário para ser atingido um valor de plaquetas circulante de 20 000 / mm<sup>3</sup> quando comparados

os três grupos terapêuticos, facto também já assinalado por alguns<sup>(1)</sup> e que deve ser atribuído à enorme dispersão dos valores encontrados. A utilização de prednisona oral na dose de 2 mg/Kg/dia 14 dias mostrou uma resposta sempre inferior à obtida com gamaglobulina e não se mostrou mais eficaz que a simples ausência de tratamento em relação ao número de dias necessário para atingir qualquer um dos limiares em estudo. Este facto vem confirmar outros estudos que produziram a mesma observação<sup>(8,9)</sup>.

A evolução para a cronicidade foi registada em 6% dos casos não tendo sido encontrada qualquer relação com o grupo terapêutico original (gamaglobulina – 1/25; corticoterapia – 3/27; sem tratamento – 1/28). Pelo contrário, encontramos uma maior incidência de recaídas no conjunto das crianças tratadas com gamaglobulina (40%) quando comparado com os restantes grupos, facto não documentado em outros trabalhos e a necessitar de confirmação em futuros estudos de utilização da droga.

Em nenhum dos nossos doentes ocorreram efeitos adversos significativos tendo estes ficado resumidos à ocorrência de cefaleias, febrícula, náuseas ou vômitos durante a administração de gamaglobulina facilmente reversíveis por um maior tempo de administração<sup>(10)</sup> ou antipiréticos comuns (paracetamol) o que está de acordo com os dados de outros trabalhos<sup>(1,6)</sup>. Os principais adversários da administração de gamaglobulina são sem dúvida a necessidade da via endovenosa, o seu custo e o risco de transmissão de doenças infecciosas, nomeadamente hepatite C<sup>(11-12,1)</sup>. A possibilidade de reacções anafiláticas graves em doentes com deficientes níveis e IgA circulantes<sup>(1)</sup> obriga ao seu doseamento sistemático antes da administração de gamaglobulina. Não encontramos efeitos adversos significativos com a administração de prednisona na dose de 2 mg/Kg/dia durante 14 dias. A facilidade de administração (por via oral), o seu baixo custo e o facto de não se tratar de um produto biológico (com a consequente inocuidade no que respeita à transmissão de doenças infecciosas) são dados a favor da administração de corticóides. A sua utilização pode, no entanto, encobrir a manifestação de uma leucémia aguda<sup>(13)</sup> quando esta se manifesta apenas por trombocitopénia tornando obrigatória a realização de um mielograma previamente à sua administração.

O tratamento da púrpura trombocitopénica imune, permanece ainda controverso. No entanto, alguns consensos começam a desenhar-se pela leitura da literatura mais recente. Parece razoável tratar com gamaglobulina por via endovenosa as crianças que surgem com trombocitopénia inferior a 20 000 / mm<sup>3</sup>, hemorragia activa, alterações concomitantes da coagulação ou em casos de emergência cirúrgica<sup>(13)</sup>. O objectivo será o de atingir rapidamente um valor de plaquetas superior a 20 000 / mm<sup>3</sup>. A administração da dose total de 2 gm/Kg apenas em dois dias (1 gm/Kg/dia) parece ser mais eficaz<sup>(14)</sup>. Estudos publicados onde se fez a comparação entre a administração de gamaglobulina (2 gm/Kg) e metilprednisolona na dose de 30 mg/Kg/dia durante 7 dias ou 50 mg/Kg/dia durante 7 dias mostraram ser idêntica a eficácia dos dois esquemas na avaliação do número de dias necessário para ser atingido um valor de plaquetas de 100 000 / mm<sup>3</sup><sup>(7)</sup>.

Às crianças com plaquetas superiores a 20 000 / mm<sup>3</sup> mas onde o risco de traumatismo é grande (criança hiperactiva) poderá ser administrada prednisona por via oral<sup>(13)</sup>. Muitos

autores sugerem que as crianças sujeitas a corticoterapia deverão fazê-lo partindo de uma dose de 4 mg/Kg/dia (1) justificando-se não apenas pela evidência clínica mas também pela constatação experimental de que o efeito hemostático da corticoterapia é dose-dependente <sup>(15)</sup>. A dose inicial de 4 mg/Kg/dia deverá ser dividida em 3 tomas durante 7 dias, seguida de 2 mg/Kg/dia durante 5 dias e desmame lento a partir daí até serem completados 21 dias de tratamento <sup>(1)</sup>.

Em qualquer dos casos nunca é de mais lembrar que é quase sempre necessária uma restrição da actividade física <sup>(13)</sup> (obrigatória em relação a actividades desportivas) e a evicção de medicamentos antiagregantes plaquetários de uso comum em pediatria (como o ácido acetil salicílico e o ibuprofeno) <sup>(13)</sup>. A criança mais crescida e com mais de 20 000 plaquetas por mm<sup>3</sup> poderá ser mantida apenas em vigilância <sup>(13)</sup>. Para estes casos uns dias de descanso passados no campo ou na praia podem ser a medida mais acertada, como descrito por D'Espine e Picot há mais de um século <sup>(16)</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, Veber B, Gent M. A prospective, randomized trial of high dose immune globulin g therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993; 123: 989-95.
2. Schulman I. Idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura in children: pathogenesis and treatment. *Pediatr Rev* 1983; 5: 173-8.
3. Zuelzer WW, Luster JM. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: to treat or not to treat? *Am J Dis Child* 1977; 131: 360-2.
4. McClure PD. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: diagnosis and management. *Pediatrics* 1975; 55: 68-74.
5. Woerner SJ, Abildgaard CF, French BN. Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics* 1981; 67: 453-60.
6. Blanchete V, Imbach P, Andrew M, Adams M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344: 703-7.
7. Albayrak D, Islek I, Kalayci AG, Gurses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: A comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr* 1994; 125: 1004-7.
8. Esaguy A, Chagas M, Figueira A, Lobo Antunes N. Estudo comparativo da terapêutica da púrpura trombocitopénica imunológica com e sem corticoides. *Rev Port Pediatr* 1984; 15: 13-19.
9. Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized clinical trial. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6: 355-61.
10. Ippoliti C, Williams LA, Huber S. Toxicity of rapidly infused concentrated intravenous immune globulin. *Clin Pharm* 1992; 11: 1022-5.
11. Lilleyman JS. Treatment of childhood immune thrombocytopenic purpura. (letter). *Lancet* 1994; 344: 1155.
12. Weilland O, Mattsson L, Glaumann H. Non-A non-B hepatitis after intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1986; i: 976-7.
13. Kurtzberg J, Stockman JA. Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Adv Pediatrics* 1995; 41: 111-34.
14. Kurtzberg J, Friedman HS, Chaffee S. Efficacy of intravenous immunoglobulin in auto-immune mediated pediatric blood dyscrasias. *Am J Med* 1987; 83: 4-22.
15. Blajchman MA, Senyi AF, Hirsh J, Surya Y, Buchanan M, Mustard JF. Shortening of the bleeding time in rabbits by hydrocortisone caused by inhibition of prostacyclin generation by the vessel wall. *J Clin Invest* 1979; 63: 1026-35.
16. D'Espine A, Picot C (eds). *Maladie de Werlhoff*. In: *Manuel pratique des maladies de l'enfance*. Librairie Baillié & Fils, Paris, 1877.
17. Vermeulen M. Treatment of childhood immune thrombocytopenic purpura. (letter). *Lancet* 1994; 344: 1155-6.

*Correspondência:* Paulo Oom de Sousa ou Abraão Esaguy  
 Serviço de Pediatria  
 Hospital de Santa Maria  
 Av. Prof. Egas Moniz  
 Lisboa