

Síndrome de ativação macrofágica e linfohistiocitose hemofagocítica (HLH)

Quando suspeitar, critérios EULAR/ACR/PRINTO 2016 e HLH-2004, gatilhos, exames a colher antes do tratamento e terapia hospitalar com doses, segundo SBP 2023, PCDT da AIJ 2026 e EULAR/ACR 2022

Por **Dr. José Roberto Stefani** — Pediatra (RQE 36.710) e Neonatologista (RQE 367.101) · CRM/SP 43.076

Professor do Centro Universitário Max Planck

Referências: SBP, Ministério da Saúde, AAP, NICE, AEP, Johns Hopkins, Harvard, Oxford e Cambridge · Revisão: setembro de 2026

Gravidade em semáforo (● leve · ● moderada · ● grave), conduta ambulatorial e critérios para encaminhar ao especialista, ao pronto-socorro ou internar, com a comparação entre SBP/Ministério da Saúde e as referências internacionais (convergências e divergências).  [Baixar em PDF](#)

CONTEÚDO

1. O que é e como se apresenta
2. Classificação de gravidade
3. Diagnóstico no consultório
4. Tratamento e seguimento
5. Quando encaminhar ao pronto-socorro ou internar
6. Orientações de retorno e sinais de alerta para a família
7. Comparação com as referências
8. Fontes

EM RESUMO

A **síndrome de ativação macrofágica (SAM)** é a **linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) secundária** a doença reumática. Complica sobretudo a **AIJ sistêmica** (forma plena em 7–17%; mortalidade de até 20% — SBP 2023), mas também o lúpus, o Kawasaki e a MIS-C; infecções, principalmente pelo **vírus Epstein-Barr (EBV)**, são o gatilho mais comum e causam HLH também em criança sem doença reumática. Pense em SAM/HLH diante de **febre persistente com citopenias** ou queda rápida das contagens, **hepatoesplenomegalia**, **ferritina muito alta e subindo**, **VHS que cai enquanto a PCR segue alta**, **fibrinogênio baixo**, **triglicérides altos** e transaminases elevadas. Na AIJ sistêmica, o critério EULAR/ACR/PRINTO 2016 é febre + **ferritina > 684 ng/mL** + 2 de 4 (plaquetas $\leq$ 181.000/ μ L, AST > 48 U/L, triglicérides > 156 mg/dL, fibrinogênio $\leq$ 360 mg/dL). **Não há SAM para tratar em casa**: a suspeita é  **pronto-socorro/hospital**, com UTI pediátrica e reumatologista ou hematologista pediátrico. O tratamento (pulso de metilprednisolona, ciclosporina, anakinra, emapalumabe) é hospitalar; o pediatra reconhece, colhe os primeiros exames sem atrasar a remoção e encaminha.

1. O que é e como se apresenta

Conceito. Ativação descontrolada de linfócitos T citotóxicos, células NK e macrófagos, com liberação maciça de **interferon- γ** , IL-1, IL-6 e IL-18 ("tempestade de citocinas"), hemofagocitose e falência de órgãos (SBP 2023; AEP 2020).

- **HLH primária (familiar)**: defeitos genéticos da citotoxicidade (*PRF1*, *UNC13D* e outros), em geral no lactente; o tratamento definitivo é o transplante de medula óssea.
- **HLH secundária**: infecção (EBV, CMV, leishmaniose visceral, dengue), neoplasia, erro inato da imunidade ou doença reumática — esta última é a **SAM**.

Doenças de base: AIJ sistêmica (a SAM coincide com o diagnóstico em cerca de 20%; mais comum de 1 a 5 anos — SBP 2023), **lúpus juvenil**, **Kawasaki**, **MIS-C**, dermatomiosite, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome antifosfolípide.

Gatilhos (identificados em cerca de 50% — SBP 2023): infecção — o **EBV** responde por cerca de 25% na AIJ sistêmica, seguido do CMV (AEP 2020) —, atividade da doença de base e medicamentos recém-introduzidos (metotrexato, sulfassalazina, sulfametoxazol).

Quadro clínico: febre alta **contínua** (diferente dos picos diários da AIJ sistêmica), piora rápida do estado geral, **hepatoesplenomegalia**, linfonodomegalia, exantema persistente ou purpúrico, **sangramentos** por coagulopatia semelhante à CIVD, **disfunção do SNC** (irritabilidade, letargia, convulsão, coma), icterícia, infiltrados pulmonares, choque.

Laboratório: queda das três séries (sobretudo plaquetas), **ferritina** em geral de 1.000 a 10.000 ng/mL ou mais, **queda do VHS e do fibrinogênio** com PCR alta, aumento de AST/ALT, DHL, bilirrubinas, triglicérides e D-dímero, hipoalbuminemia, hiponatremia, TP e TTPA prolongados (SBP 2023; AEP 2020).

Cenários enganosos: em cerca de um terço a SAM é **branda ou subclínica** (plaquetas no limite inferior, ferritina moderada, fibrinogênio normal) — o que pesa é a **tendência** (SBP 2023). Em uso de **tocilizumabe, anakinra ou canakinumabe**, a febre pode faltar e a ferritina e a PCR subir pouco.

2. Classificação de gravidade

GRAVIDADE	CRITÉRIOS CLÍNICOS	CONDUTA
 Leve	Sem suspeita de SAM: criança com AIJ sistêmica, lúpus ou Kawasaki tratado, afebril, bem, com hemograma, ferritina, fibrinogênio e transaminases estáveis	Seguimento pelo pediatra com o reumatologista pediátrico; orientar sinais de alerta; manter os controles pedidos pelo especialista
 Moderada	Febre persistente em criança de risco (AIJ sistêmica, lúpus, mononucleose arrastada), em bom estado, sem sangramento nem alteração neurológica, sem citopenia, ferritina pouco elevada e estável	Hemograma, ferritina, PCR, VHS, fibrinogênio, AST/ALT, DHL e triglicérides no mesmo dia ; reavaliação em 24–48 h; contato com urgência com o reumatologista pediátrico; qualquer piora = 
 Grave	Suspeita de SAM/HLH: febre persistente com citopenia ou queda rápida das contagens, ferritina alta ou subindo, VHS caindo com PCR alta, fibrinogênio baixo , triglicérides e transaminases altos; hepatoesplenomegalia ; sangramento, petéquias; sonolência, convulsão; icterícia; má perfusão	Pronto-socorro/hospital com UTI pediátrica; estabilizar, oxigênio para SpO2 entre 94% e 98%, acesso venoso, SAMU (192) se instável; sem corticoide no consultório

Fatores de risco que elevam a gravidade

- AIJ sistêmica no início ou em reativação; lúpus ativo; Kawasaki ou MIS-C refratários à imunoglobulina.
- EBV ou CMV; leishmaniose visceral (área endêmica); dengue grave.
- Lactente, consanguinidade, irmão com HLH (pensar em forma primária).
- Disfunção do SNC, insuficiência hepática, falência de múltiplos órgãos, neoplasia — mau prognóstico (EULAR/ACR 2022).
- Biológicos ou imunossupressores (quadro atenuado).

3. Diagnóstico no consultório

O que é clínico: a suspeita — febre que "não se comporta" como a doença de base, criança que piora, baço e fígado crescendo, petéquias. A confirmação é hospitalar, mas **os primeiros exames podem ser pedidos pelo pediatra** se não atrasarem o encaminhamento.

Critérios EULAR/ACR/PRINTO 2016 — SAM na AIJ sistêmica (adotados pela SBP 2023 e pela AEP 2020): criança **febril** com AIJ sistêmica conhecida ou suspeita, **ferritina > 684 ng/mL** e **2 de 4**: plaquetas $\leq 181.000/\mu\text{L}$; AST > 48 U/L; triglicérides > 156 mg/dL; fibrinogênio ≤ 360 mg/dL. Valores próximos do corte com tendência de piora já justificam tratar (EULAR/ACR 2022).

Critérios HLH-2004 (SBP 2023; AEP 2020): diagnóstico molecular **ou ≥ 5 de 8**:

CRITÉRIO	LIMIAR
Febre	$\geq 38,5$ °C (critério do HLH-2004; no site, febre = axilar $\geq 37,5$ °C)
Esplenomegalia	Presente
Citopenia em ≥ 2 séries	Hb < 9 g/dL (< 10 abaixo de 4 semanas); plaquetas < $100.000/\mu\text{L}$; neutrófilos < $1.000/\mu\text{L}$
Triglicérides e/ou fibrinogênio	Triglicérides em jejum ≥ 265 mg/dL; fibrinogênio ≤ 150 mg/dL
Hemofagocitose	Medula, baço ou linfonodo, sem malignidade
Atividade NK	Baixa ou ausente
Ferritina	≥ 500 ng/mL
CD25 solúvel	≥ 2.400 U/mL

O HLH-2004 foi feito para a forma primária e chega tarde na SAM, em que as contagens partem de valores altos (AEP 2020); **nenhum conjunto de critérios basta em todos os contextos** (EULAR/ACR 2022). O especialista usa ainda o **escore MH** (≥ 60 pontos sugere HLH primária) e o **escore MS** (SAM $\times$ AIJ sistêmica ativa) (SBP 2023); ferritina/VHS > 80 sugere SAM precoce (AEP 2020).

Exames — colher antes de qualquer corticoide (EULAR/ACR 2022; AEP 2020):

- **Hemograma com esfregaço** e reticulócitos; **ferritina**; PCR e VHS; **fibrinogênio**, TP, TTPA, D-dímero; AST, ALT, bilirrubinas, albumina, DHL; **triglicérides**; sódio, ureia, creatinina; urina tipo 1.
- **Gatilhos**: hemocultura, urocultura; **PCR para EBV e CMV**; HIV, dengue, parvovírus e **leishmaniose** (área endêmica) conforme o quadro.
- **No hospital**: CD25 solúvel, CD163, IL-18, CXCL9; função NK e painel genético se suspeita de forma primária; **mielograma** (hemofagocitose ausente em 40–60% — não exclui);

imagem; ressonância e líquido se houver sinais neurológicos, sem atrasar o tratamento.

O corticoide pode **mascarar leucemia ou linfoma**: a investigação de malignidade deve vir antes sempre que possível, sem atrasar o tratamento da criança que piora (EULAR/ACR 2022; "sem corticoide antes do mielograma" — Neutropenias, SBP 2017).

Diferencial que não pode passar: atividade da AIJ sistêmica sem SAM (febre em picos, leucocitose, **plaquetose, VHS e fibrinogênio altos** — AEP 2020); **seps e CIVD**; **leucemia, linfoma**, neuroblastoma; **leishmaniose visceral**; mononucleose complicada, dengue grave, DRESS, púrpura trombocitopênica trombótica, insuficiência hepática aguda (SBP 2023).

4. Tratamento e seguimento

Pediatra: suspeitar, colher os exames iniciais sem atrasar, estabilizar e encaminhar. **Hospital**: reumatologista pediátrico (SAM) ou hemato-oncologista (HLH primária, associada a neoplasia ou EBV grave), em geral com UTI e equipe multiprofissional (EULAR/ACR 2022).

Princípios (SBP 2023; EULAR/ACR 2022): não esperar todos os critérios — com inflamação grave ou progressiva, iniciar a imunomodulação durante a investigação; tratar ao mesmo tempo o **gatilho** e suspender o medicamento suspeito; na SAM induzida por infecção, o corticoide é mantido junto com o antimicrobiano (SBP 2023); suporte com hemoderivados, hemodinâmico e ventilatório; disfunção de órgãos avaliada diariamente e ferritina pelo menos 2 vezes por semana — ferritina que não cai = reavaliar.

MEDICAMENTO	DOSE	INTERVALO	DURAÇÃO	OBSERVAÇÃO E REFERÊNCIA
Metilprednisolona IV (pulso)	30 mg/kg/dia, máx. 1 g	1 vez ao dia	3 dias	1ª linha (SBP 2023); PCDT 2026 e AEP 2020: 20–30 mg/kg/dia por 1–3 dias (AEP até 5)
Prednisona ou prednisolona VO	2 mg/kg/dia	3–4 doses	Até normalizar; retirada lenta	Após o pulso (SBP 2023); PCDT 2026: 1–2 mg/kg/dia, máx. 60 mg/dia
Dexametasona IV	10 mg/m ² /dia	1 vez ao dia	Conforme protocolo	Alternativa na HLH e com SNC (EULAR/ACR 2022; AEP 2020: 10–20 mg/m ²)
Ciclosporina VO ou IV	2–7 mg/kg/dia	12/12 h	Meses, com redução	Precoce , com o corticoide (SBP 2023); PCDT 2026: 2–5 mg/kg/dia se sem resposta; dosar nível; nefrotoxicidade, hipertensão
Anakinra IV (preferível) ou SC	5–10 mg/kg/dia	A cada 6–12 h	Dias a semanas	EULAR/ACR 2022; NHS England 2021: 1–2 até 8 mg/kg/dia; SBP 2023: resistentes. Anvisa (RE nº 2.871, 23/07/2026): doença de Still, CAPS e FMF, ≥ 8 meses e ≥ 10 kg; SAM, HLH e via IV fora da bula
Imunoglobulina IV	1 g/kg/dia	1 vez ao dia	2 dias	EULAR/ACR 2022; AEP 2020: 2 g/kg; SBP 2023: efetividade controversa
Emapalumabe IV	6 mg/kg, depois 3 mg/kg	A cada 3 dias	Conforme resposta	Dose dos ensaios em SAM (EULAR/ACR 2022); FDA 06/2025, Still com resposta inadequada ao corticoide ou SAM recorrente; sem registro localizado na Anvisa
Etoposídeo	50–100 mg/m ² /dose	1–2 vezes/semana	Conforme protocolo	Refratários (SBP 2023); EULAR/ACR 2022: 50–150 mg/m ² ; hematologia

- **Outros (especialista):** canakinumabe, tocilizumabe, rituximabe (HLH por EBV), globulina antitumoral, ruxolitinibe; **transplante de medula óssea** na forma primária e na SAM refratária.
- **Profilaxia** de *Pneumocystis jirovecii* (sulfametoxazol-trimetoprima) e, conforme o caso, antifúngica e antiviral com ciclosporina, etoposídeo ou emapalumabe (AEP 2020; EULAR/ACR 2022).
- **Não fazer:** corticoide no consultório; ácido acetilsalicílico, ibuprofeno ou outro anti-inflamatório com plaquetopenia ou coagulopatia; injeção intramuscular com plaquetopenia; atrasar a remoção por exames. Antitérmico: **paracetamol** 10–15 mg/kg/dose (máx. 75 mg/kg/dia; cautela na hepatopatia) ou **dipirona 15 mg/kg/dose**.

Seguimento (pediatra com o especialista): a SAM e a AIJ sistêmica **recidivam** (até 17% — AEP 2020) — hemograma, ferritina, fibrinogênio e transaminases nos controles e em toda febre; desmame do corticoide e da ciclosporina pelo especialista; pressão arterial, função renal, glicemia, crescimento e massa óssea; **vacinas vivas contraindicadas** durante a imunossupressão e inativadas (influenza anual, pneumocócica) conforme o CRIE; aconselhamento genético na forma primária ou na SAM recorrente precoce.

5. Quando encaminhar ao pronto-socorro ou internar

Imediatamente (🔴): febre persistente com **citopenia** e **hepatoesplenomegalia**; criança com AIJ sistêmica, lúpus, Kawasaki ou MIS-C com febre e **ferritina alta ou subindo, VHS caindo com PCR alta**, fibrinogênio ou plaquetas caindo; mononucleose com febre que não cede, citopenias e baço crescendo (HLH por EBV); sangramento, petéquias, icterícia, sonolência, convulsão, desconforto respiratório ou má perfusão.

Como encaminhar

1. Estabilizar: via aérea, respiração e circulação; **oxigênio para manter SpO2 entre 94% e 98%**; acesso venoso; em choque, seguir o documento de Sepsis do site; glicemia capilar.
2. Em convulsão, protocolo de crise convulsiva do site (crise ≥ 5 min = estado de mal).
3. Colher, se não atrasar: hemograma, ferritina, PCR, VHS, fibrinogênio, coagulograma, transaminases, DHL, triglicérides, hemocultura. **Sem corticoide.**
4. Antitérmico com paracetamol ou dipirona; sem anti-inflamatório.
5. **SAMU (192)** se instável, com sangramento ou alteração neurológica; contato prévio com hospital que tenha UTI pediátrica e reumatologista ou hematologista pediátrico.
6. Relatório: doença de base, medicamentos (biológicos, metotrexato, corticoide), dias de febre, exames anteriores para comparar a tendência, gatilho suspeito, vacinas recentes.

6. Orientações de retorno e sinais de alerta para a família

- "A doença do seu filho pode ter uma complicação rara e grave, a ativação macrofágica, que é tratável quando reconhecida cedo."
- "Febre que não passa ou muda de padrão e piora do estado geral precisam de avaliação no mesmo dia, mesmo em tratamento."
- "Não suspenda nem mude por conta própria o corticoide, a ciclosporina ou o biológico; leve a lista de remédios e os últimos exames."
- "Durante o tratamento, nada de vacina de vírus vivo sem liberação do especialista."
- **Pronto-socorro imediatamente se houver:** febre que não cede, manchas roxas ou pontinhos vermelhos, sangramento de nariz ou gengiva, fezes pretas, pele ou olhos

amarelados, barriga crescendo, sonolência, confusão, convulsão, falta de ar, mãos e pés frios ou pouca urina.

7. Comparação com as referências

ITEM	SBP	MINISTÉ- RIO DA SAÚDE	AAP	NICE	AEP	JOHNS HOPKINS	HARVARD	OXFORD / CAM- BRIDGE
Versão consultada	DC nº 38, Reumatologia, 24/01/2023	PCDT da AIJ, Portaria Conjunta nº 34, 19/01/2026	Sem documento localizado	Sem diretriz; NHS England, anakinra na HLH, v2.0, nov/2021	Protocolo AEP/SERPE, 2020	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	OUH, HLH em adultos, v1.0, ago/2025; Cambridge segue o NICE
Critérios	2016 na AIJ sistêmica; HLH-2004; escores MH e MS	Clínica e laboratório; critérios podem faltar no início	—	HLH primária ou secundária, qualquer gatilho	2016; HLH-2004; tendência dos exames	—	—	OUH: HScore
1ª linha	Pulso 30 mg/kg/dia × 3 + ciclosporina precoce	Pulso; ciclosporina se sem resposta	—	Corticoide	Pulso 20–30; ciclosporina se sem resposta em 24–48 h	—	—	OUH: corticoide
Anti-IL-1 e anti-IFN-γ	Anakinra e canakinumabe nos resistentes; fora do SUS	Fora do PCDT	—	Anakinra 2ª linha, até 8 mg/kg/dia	Anti-IL-1 se sem infecção; emapalumabe em estudo	—	—	OUH: anakinra 2ª linha
Refratários	Etoposídeo 50–100 mg/m²; transplante	Ciclosporina em dose alta	—	Ciclosporina, etoposídeo caso a caso	Etoposídeo 150 mg/m²; IGIV 2 g/kg	—	—	—

Leitura: há convergência em que a SAM/HLH é **emergência hospitalar**, reconhecida pela ferritina alta e em ascensão com queda de plaquetas, fibrinogênio e VHS, com **critérios 2016** na AIJ sistêmica (SBP, AEP) e **corticoide em pulso** como 1ª linha, tratando junto o gatilho. As divergências estão no ritmo: a **SBP (2023)** associa a **ciclosporina desde o início**, enquanto o **PCDT do Ministério da Saúde (2026)** e a **AEP (2020)** só acrescentam sem resposta; o pulso varia de 20 a 30 mg/kg/dia por 1 a 5 dias. A **EULAR/ACR 2022** admite **anakinra e imunoglobulina empíricas e precoces**, antes de concluir a investigação de neoplasia; **NHS England (2021)** e Oxford (2025, adultos) põem a anakinra em 2ª linha; a SBP a reserva aos resistentes. O **emapalumabe** foi aprovado pela FDA em 06/2025, sem registro localizado no Brasil. AAP, NICE, Johns Hopkins e Harvard sem posição específica consultada; Cambridge segue o NICE. **Posição do site: SBP (2023)** — pulso de metilprednisolona 30 mg/kg/dia (máx. 1 g) por 3 dias, prednisona ou prednisolona 2 mg/kg/dia com desmame lento e ciclosporina precoce; demais agentes pelo especialista nos resistentes.

PONTOS PRÁTICOS

1. Com AIJ sistêmica, lúpus, Kawasaki, MIS-C ou mononucleose, **febre persistente com citopenias e baço crescendo é SAM/HLH até prova em contrário.**
2. A pista precoce é a **tendência**: ferritina subindo, plaquetas e fibrinogênio caindo, **VHS caindo com PCR alta.**
3. Critério 2016: febre + ferritina > 684 ng/mL + 2 de 4 (plaquetas ≤ 181.000, AST > 48, triglicérides > 156, fibrinogênio ≤ 360).
4. Suspeita =  **hospital**; exames se não atrasar, **sem corticoide no consultório**, SpO2 94–98%, SAMU se instável.
5. No hospital: pulso de metilprednisolona 30 mg/kg/dia (máx. 1 g) por 3 dias e ciclosporina (SBP 2023).
6. A SAM recidiva: hemograma e ferritina em toda febre; sem vacina viva durante a imunossupressão.

Veja também, nesta Biblioteca: **Artrite idiopática juvenil (AIJ)**, **Lúpus eritematoso sistêmico juvenil**, **Doença de Kawasaki** e **Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P / MIS-C)** (nesta área); **Interpretando o hemograma alterado na criança** e **Neutropenias na infância (fora da quimioterapia)** (Hematologia); **Mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr)** (Patologias do consultório); **Febre prolongada e febre de origem indeterminada na criança** e **Doenças endêmicas no Brasil** (Infectologia); **Miocardite, pericardite e síndrome inflamatória multissistêmica (MIS-C)** (Cardiologia); **Sepse e choque séptico na criança** (Urgências); **Vacinação da criança imunocomprometida e com doenças crônicas (CRIE)** (Imunizações).

8. Fontes

- SBP, Departamento Científico de Reumatologia. Síndrome da Ativação Macrofágica na Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (DC nº 38), 2023 — com os critérios HLH-2004 e 2016. [PDF](#)
- Ministério da Saúde. PCDT da Artrite Idiopática Juvenil (Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 34), 2026. [PDF](#)
- AEP/SERPE. Núñez Cuadros E et al. Síndrome de activación macrofágica. Protoc diagn ter pediatr, 2020. [PDF](#)
- Shakoory B et al. 2022 EULAR/ACR points to consider in suspected HLH/MAS. Ann Rheum Dis, 2023. [PMC](#)

- NHS England. Anakinra for haemophagocytic lymphohistiocytosis (1924), v2.0, 2021. [PDF](#)
- Oxford University Hospitals. Management of HLH in Adults, v1.0, 2025. [PDF](#)
- Pharmacy Times. FDA approves emapalumab-lzsg for MAS in Still disease, 2025. [link](#)
- Anvisa. Anvisa aprova novo medicamento para tratar doenças autoinflamatórias (Kineret®, anacinra; RE nº 2.871/2026), 27/07/2026. gov.br/anvisa

Dr. José Roberto Stefani

Pediatra (RQE 36.710) e Neonatologista (RQE 367.101) · CRM/SP 43.076 · Professor do Centro Universitário Max Planck

Rua das Orquídeas, 667 — Sala 203 — Medical Tower Office Premium — Indaiatuba/SP
(19) 99114-9114 · pediatra.stefani@gmail.com · www.neonatologia.com.br

Conteúdo de caráter educativo, sem substituir a avaliação médica individual. Critérios, doses e condutas são referência e devem ser confirmados em protocolo/bula atualizados, individualizados e conduzidos sob especialista.