

Complicações da púrpura trombocitopênica idiopática na gravidez: uma revisão da literatura

Complications of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a review of literature

Camila L. Silva; Allyne Cristina Grandó

Universidade Luterana do Brasil, Canoas, Rio Grande do Sul, Brazil.

RESUMO

Introdução: A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é uma doença autoimune adquirida que causa redução na contagem de plaquetas denominada trombocitopenia. A PTI durante a gestação normalmente apresenta algumas complicações que podem afetar o desfecho da gravidez. **Objetivo:** Esta revisão da literatura teve como objetivo identificar as principais complicações da PTI na gravidez e suas consequências. **Metodologia:** A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de artigos científicos disponíveis nas bases de dados Scielo e PubMed. Foram selecionados 64 artigos, tanto em inglês quanto em português. **Resultados:** O risco de hemorragia pós-parto, descolamento prematuro da placenta e trombocitopenia neonatal são algumas complicações que podem ocorrer na gestação. **Conclusão:** As gestantes devem ser devidamente acompanhadas durante a gestação para que não ocorram maiores complicações.

Unitermos: púrpura trombocitopênica idiopática; complicações; diagnóstico; complicações hematológicas na gravidez.

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an acquired immune disorder that causes a reduction in platelet count, called thrombocytopenia. ITP during pregnancy usually presents some complications that may impair the outcome of pregnancy. **Objective:** This literature review aimed to identify the main complications of ITP in pregnancy and its consequences. **Methodology:** The bibliographic search was performed through scientific articles available in the Scielo and PubMed databases, of which 64 articles were selected, both in Portuguese and English. **Results:** The risk of postpartum hemorrhage, placental abruption, and neonatal thrombocytopenia are some complications that may occur during pregnancy. **Conclusion:** Pregnant women must be properly monitored during pregnancy so that there are no major complications.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura; complications; diagnosis; hematological complications in pregnancy.

RESUMEN

Introducción: La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad autoinmune adquirida que causa un bajo conteo de plaquetas en la sangre denominado trombocitopenia. La PTI durante el embarazo normalmente presenta algunas complicaciones que pueden afectar el resultado del embarazo. **Objetivo:** Esta revisión de literatura tuvo como objeto identificar las principales complicaciones de la PTI en el embarazo y sus consecuencias. **Método:** Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de artículos científicos disponibles en las bases de datos Scielo y PubMed. Se seleccionaron 64 artículos, tanto en inglés como en

português. **Resultados:** *El riesgo de hemorragia posparto, desprendimiento prematuro de placenta y trombocitopenia neonatal son algunas complicaciones que pueden ocurrir en la gestación. Conclusión:* *Las mujeres embarazadas deben ser debidamente supervisadas durante el embarazo para que no ocurran mayores complicaciones.*

Palabras clave: *púrpura trombocitopénica idiopática; complicaciones; diagnóstico; complicaciones hematológicas del embarazo.*

INTRODUÇÃO

A primeira descrição clínica da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) ocorreu em 1735, por Paul Gottlieb Werlhof, um médico e poeta alemão. Como Werlhof foi o primeiro descritor da PTI, ela também é denominada com seu epônimo: doença de Werlhof⁽¹⁾.

A PTI é uma doença hematológica imunomediada adquirida, geralmente de causa desconhecida, que provoca baixa contagem de plaquetas no sangue (trombocitopenia)⁽²⁻⁵⁾. É definida como trombocitopenia quando a contagem de plaquetas apresenta valor inferior a 100.000 plaquetas/mm³, uma vez que a contagem normal é de 150.000 a 400.000/mm³^(4, 6, 7). A trombocitopenia na PTI desenvolve-se porque os autoanticorpos antiplaquetários causam remoção prematura das plaquetas da circulação pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial; a destruição plaquetária ocorre principalmente no baço^(3, 8, 9). Alguns estudos vigentes indicam que há outros mecanismos que também contribuem para a patogênese da PTI, como a redução da produção de plaquetas causada por anticorpos que reagem de forma cruzada com megacariócitos⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Em adultos, a PTI tem início insidioso e sua maior ocorrência é em mulheres jovens^(9, 14). A prevalência desse distúrbio plaquetário é de aproximadamente 9,5-23,6 casos a cada 100.000 indivíduos^(5, 15-17). A PTI crônica raramente se resolve de forma espontânea, mas ela pode recidivar ou regredir espontaneamente, o que dificulta a previsão da sua evolução^(9, 18). Entre os sintomas, é comum o surgimento de petéquias e equimoses, mas também podem ocorrer algumas manifestações hemorrágicas, como o sangramento das mucosas⁽⁸⁻¹⁰⁾.

O diagnóstico clínico é de exclusão, no qual pacientes com trombocitopenia de forma progressiva ou grave, sem anemia ou neutropenia, sem histórico de drogas e esplenomegalia e com número normal ou aumentado de megacariócitos na medula tornam provável o diagnóstico da PTI^(9, 10, 19). O tratamento da PTI crônica tem como finalidade manter a contagem de plaquetas em um estado que não ocorra sangramentos e outras complicações (acima de 50.000/mm³)^(2, 20). Os medicamentos de primeira linha

usualmente recomendados para o tratamento da PTI incluem corticoterapia e imunoglobulina intravenosa (IgIV)⁽²¹⁾. Nas ocasiões em que não houver resposta do paciente à terapia com corticosteroides e IgIV, a esplenectomia é indicada como segunda opção^(10, 22, 23).

Estima-se que a PTI ocorra entre 1 e 2 mulheres a cada 1.000 gestações, o que representa 5% dos casos de trombocitopenia na gravidez^(8, 18, 19, 24-27). Ao contrário da trombocitopenia gestacional (TG), que costuma desaparecer em curto prazo, a PTI é a causa mais comum de trombocitopenia no início da gestação; em relação à TG, a trombocitopenia isolada é mais comum no primeiro e segundo trimestres^(8, 10, 28).

Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre a PTI na gravidez e suas complicações. A pesquisa de artigos científicos foi feita nas plataformas Scielo e PubMed, nos idiomas português e inglês. Para obtermos informações mais atualizadas referentes ao tema, selecionamos apenas materiais dentro de um intervalo de 10 anos.

PTI NA GESTAÇÃO

A PTI, ao se apresentar pela primeira vez durante a gestação, apresenta-se como um desafio diagnóstico e terapêutico^(29, 30). O diagnóstico é mais trabalhoso quando a gestante apresenta trombocitopenia – como a PTI é um diagnóstico de exclusão, é necessário descartar outras causas de trombocitopenia, desde a mais comum, trombocitopenia gestacional (ou incidental), até uma das mais graves, síndrome que apresenta sinais como hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia (HELLP)^(4, 19, 21). Por isso, o diagnóstico de PTI e seu tratamento pode demorar⁽¹⁹⁾.

A TG representa baixo risco clínico para a mãe, pois manifesta-se como uma trombocitopenia leve sem maiores complicações. Portanto, um diagnóstico diferencial entre a PTI e a TG é importante, pois uma leve PTI materna pode causar trombocitopenia no feto, resultando em complicações subsequentes; contudo, a TG não causará trombocitopenia^(31, 32).

Um diagnóstico de PTI é mais coerente quando há escassez de contagem de plaquetas antes da gravidez, trombocitopenia relevante no primeiro trimestre e contagem declinante de plaquetas à medida que a gestação prossegue. Por outro lado, a trombocitopenia incidental caracteriza-se quando a gestante desenvolve trombocitopenia leve no segundo ou terceiro trimestres, sem correlação com proteinúria ou hipertensão^(10, 29). Outra maneira de diferenciar a TG da PTI para fins de diagnóstico é considerar que a TG, além de apresentar trombocitopenia leve, tem a contagem de plaquetas geralmente superior a 70.000/mm³ – que volta ao normal após 12 semanas do parto^(19, 28, 33).

À medida que a contagem de plaquetas abaixa, aumenta-se a possibilidade de uma paciente sofrer de PTI em vez de trombocitopenia acidental da gravidez. Além disso, como muitas gestantes com trombocitopenia incidental apresentam níveis plaquetários elevados de imunoglobulina da classe G (IgG), os testes de anticorpos para plaquetas não distinguem essas síndromes. É imprescindível que a gestante com suspeita de PTI realize os exames de hemograma completo e contagem de plaquetas durante a investigação laboratorial, além dos exames de exclusão^(10, 34), conforme mostra a **Quadro**.

QUADRO – Avaliação laboratorial recomendada para diagnóstico diferencial de trombocitopenia na gravidez

Anticorpos antifosfolípidos (Anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG ou IgM e anti-beta2-glicoproteína I)
Coagulograma
Fator antinuclear
<i>Helicobacter pylori</i>
Hemograma completo e contagem de reticulócitos
Medição quantitativa dos níveis de imunoglobulina
Sorologia para lúpus eritematoso sistêmico
Teste de Coombs direto
Testes de função hepática
Testes de função tireoidiana
Triagem viral (HIV, hepatite C e B, citomegalovírus)

Fonte: criado pela autora com adaptações^(21, 28).

IgG: imunoglobulina da classe G; IgM: imunoglobulina da classe M; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

Do mesmo modo que a gestação é um fator de risco conhecido para a evolução da PTI recém-diagnosticada, ela também representa riscos que induzem crises de outras doenças em pacientes com PTI crônica⁽³⁵⁾. Mulheres que foram diagnosticadas previamente com PTI podem apresentar exacerbação ou recaída

durante a gestação^(6, 21). No ano de 2017, na França, Comont *et al.* (2017)⁽³⁵⁾ realizaram um estudo que avaliou os efeitos da gravidez em 39 mulheres consideradas em remissão completa. Como resultado, apesar de complicações graves não terem sido percebidas, recidivas foram observadas durante a gestação em algumas delas; portanto, pacientes consideradas curadas podem ter recaídas⁽³⁵⁾. As gestações se complicam em até 10% devido à trombocitopenia, resultando nas mais variadas causas^(8, 10, 24, 36), como pré-eclâmpsia, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica e sepse^(19, 37-39). O intervalo de manifestação dessas patologias durante a gestação e seus sintomas se acumulam, o que torna ainda mais difícil o diagnóstico^(10, 34), como apresentado nas **Tabelas 1 e 2**.

A ocorrência de trombocitopenia grave é mais comum quando a PTI é diagnosticada na gravidez do que quando a gestante já tem história prévia de PTI crônica. Isso se deve provavelmente ao atraso no diagnóstico⁽¹⁹⁾. Riscos de hemorragia pós-parto e descolamento prematuro da placenta são alguns eventos frequentes em pacientes com trombocitopenia grave (20.000 plaquetas/mm³)^(13, 36). O índice de diabete gestacional (DG) em gestantes com PTI é maior do que nas outras mulheres, e a hemorragia pós-parto costuma ser recorrente nelas⁽¹⁸⁾. O aumento desse índice está normalmente associado ao uso dos corticosteroides na gestação^(18, 19, 29, 32). A PTI pode causar o aumento do sangramento intraparto ou pós-parto, mesmo que ainda não se tenha numerosas comprovações de que esse distúrbio plaquetário se agrave durante a gestação⁽¹⁸⁾.

Um relato de caso de Ferreira *et al.* (2018)⁽²⁷⁾ descreveu o histórico de uma mulher com 25 semanas de gestação, com PTI prévia e trombocitopenia gravíssima (3.000 plaquetas/mm³).

TABELA 1 – Sintomas da PTI e outras causas de trombocitopenia na gravidez

Causa	Sintomas	Trombocitopenia
PTI	Hematomas, petéquias, epistaxe, gengivorragia	Severa
Trombocitopenia gestacional	Assintomático	Leve
Pré-eclâmpsia	Hipertensão, proteinúria, edema	Leve
Síndrome HELLP	Náusea, dor no abdômen superior, aumento das enzimas hepáticas, LDH elevado	Severa
Esteatose hepática gestacional	Náuseas, dor abdominal, icterícia, desidratação	Leve
Púrpura trombocitopênica trombótica	Febre, anormalidades neurológicas, disfunção renal	Severa
Síndrome hemolítico-urêmica	Anemia hemolítica microangiopática, diarreia sanguinolenta, insuficiência renal	Moderada

Fonte: Adaptado com modificações^(10, 32).

PTI: púrpura trombocitopênica idiopática; HELLP: hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia; LDH: lactato desidrogenase.

TABELA 2 – Causas de trombocitopenia específicas e associadas à gravidez

Causas específicas	Frequência	Trimestre da gestação
Trombocitopenia gestacional	75%	2º ou 3º trimestre
Pré-eclâmpsia	3%-14%	2º ou 3º trimestre
Síndrome HELLP	0,5%-0,9%	3º trimestre
Esteatose hepática aguda da gestação	1:7.000-1:20.000	3º trimestre
Causas associadas	Frequência	Trimestre da gestação
Púrpura trombocitopênica trombótica	1:25.000	Período periparto
Síndrome hemolítico-urêmica	Rara	3º trimestre ou pós-parto
Coagulação intravascular disseminada	20% de todos os casos associados à síndrome HELLP	Dado desconhecido

Fonte: Adaptado com modificações^(10, 24, 29, 34).

HELLP: hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia.

A gestante apresentou alguns sintomas hemorrágicos por causa da contagem inferior de plaquetas, o que foi interpretado como uma recaída da PTI após a realização de diagnósticos diferenciais de exclusão, além de falha ao responder à maioria das terapias. Com 27 semanas de gestação, o fármaco Eltrombopag, um agonista dos receptores de trombopoetina (TPO), foi administrado na paciente, que apresentou melhora e elevação na contagem de plaquetas. Além das complicações descritas anteriormente, a gestante também acabou apresentando, na 37ª semana de gestação, proteinúria e pressão arterial elevada, desenvolvendo pré-eclâmpsia, o que teve como consequência a indução do parto. Apesar dessas complicações, a paciente deu à luz uma criança saudável por parto vaginal, com perda sanguínea normal. A recém-nascida somente precisou de fototerapia porque teve icterícia, e a mãe apresentou apenas anemia assintomática com contagem normal de plaquetas, sem outras intercorrências. Três semanas após o parto, as duas continuaram em acompanhamento e estavam estáveis, com contagens de plaquetas normais (assim como no terceiro mês subsequente).

O controle da gestação na PTI pode ser difícil devido ao iminente risco de sangramento da gestante, principalmente durante o parto⁽¹⁹⁾. O aumento da incidência de parto prematuro e da mortalidade perinatal em mulheres com PTI foi descrito por Belkin *et al.*, em 2009⁽²⁵⁾. Nesses casos, o risco de ocorrer trombocitopenia neonatal é maior, pois os anticorpos antiplaquetários em circulação podem atravessar a placenta^(19, 31). Apesar de os desfechos maternos em mulheres grávidas diagnosticadas com PTI serem geralmente favoráveis, é preciso considerar o risco de trombocitopenia neonatal^(14, 30, 40).

TROMBOCITOPENIA NEONATAL

A trombocitopenia neonatal ocorre quando autoanticorpos IgG plaquetários maternos atravessam a placenta, causando trombocitopenia no feto e/ou recém-nascido (RN). Consequentemente, o risco de hemorragia intracraniana no RN pode aumentar⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾. A trombocitopenia neonatal é definida como uma contagem de plaquetas abaixo de 150.000/mm³⁽⁴⁶⁾.

Durante a gestação ou no parto, a redução do número de plaquetas maternas não é associada à trombocitopenia neonatal ao nascimento^(10, 41, 43, 47, 48), pois os anticorpos antiplaquetários das mães nem sempre são detectáveis em bebês com trombocitopenia neonatal^(30, 45).

Esplenectomia materna, tempo decorrido desde o diagnóstico materno e parto anterior de uma criança com trombocitopenia são alguns preditores existentes que aumentam o risco de desenvolver trombocitopenia neonatal^(32, 41, 45). Alguns autores indicam que, independentemente da situação da PTI materna, o histórico prévio de esplenectomia foi relacionado com a ocorrência de trombocitopenia neonatal. Em contrapartida, outros pesquisadores relataram que essa correlação é vista somente nas pacientes que não obtiveram remissão da PTI após a esplenectomia^(30, 40, 49, 50). Outras evidências sugerem que, de todos os parâmetros estudados, um histórico de trombocitopenia em um parto prévio é o modo mais garantido de se prever a trombocitopenia neonatal^(10, 20, 24, 29, 45, 51-53).

Os níveis de anticorpos plaquetários maternos, assim como a contagem de plaquetas ou a resposta da mãe ao tratamento, não se correlacionam com a trombocitopenia neonatal^(10, 31, 53, 54). A contagem de plaquetas maternas não prediz a contagem de plaquetas neonatais, assim como o número de plaquetas do neonato pode ser previsto por meio de uma amostragem de sangue fetal coletada no couro cabeludo durante o trabalho de parto ou por uma amostragem percutânea do sangue do cordão umbilical (PUBS) antes do parto^(10, 18). Porém, esses dois procedimentos são amplamente invasivos, repletos de complicações, e a utilização deles não é mais recomendada^(10, 18, 51).

O risco de hemorragia intracraniana é a consequência mais temida da trombocitopenia fetal e, teoricamente, espera-se que esse risco aumente quando ocorre traumatismo craniano durante a passagem do feto pelo canal de parto no momento do parto vaginal^(10, 20, 24). Apesar dessa complicação, o risco de hemorragia intracraniana fetal em filhos de pacientes com PTI é muito baixo, aproximadamente 1% a 1,5%^(10, 41, 47).

Embora a trombocitopenia neonatal seja capaz de elevar o risco de hemorragia cerebral no RN, não há dados suficientes que assegurem a hipótese de que o parto cesariano seja mais seguro para o neonato do que o parto vaginal^(18, 29, 31, 48, 55). Além do mais, não há correlação entre o risco de complicações hemorrágicas neonatais com a forma do parto^(24, 44, 47, 48). Assim, recomenda-se que o modo de parto deve se basear somente em considerações obstétricas^(6, 24, 28, 29, 32, 41, 48, 56, 57). As recentes diretrizes, como a do Comitê Britânico de Padrões em Hematologia (BCSH), asseguram que a contagem de plaquetas necessária para um parto vaginal e cesáreo seguros seja, de no mínimo, 50.000/mm³; para a anestesia peridural, é ideal uma contagem a partir de 80.000/mm³^(19, 32, 43, 54). Se o RN apresentar contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm³, recomenda-se a realização de ultrassonografia da cabeça para descartar o risco de hemorragia intracraniana^(24, 28, 29, 32).

TRATAMENTOS

A Sociedade Americana de Hematologia (ASH) recomenda, no segundo e terceiro trimestres de gestação, o início do tratamento para contagem plaquetária abaixo de 30.000/mm³, ou se houver presença de sangramento^(19, 54). O tratamento também é indicado pela ASH em qualquer momento da gravidez, quando o número de plaquetas for inferior a 10.000/mm³^(24, 54). A indicação de tratamento para a PTI em gestantes é equivalente à terapia da população não gestante^(34, 48, 54). As medidas de tratamento são indicadas levando em consideração os sintomas da paciente, como presença de sangramento^(19, 22, 26). Na **Tabela 3**, são apresentadas as principais terapias para a PTI e quando cada uma delas é indicada.

Os corticosteroides, como a prednisona, são considerados a primeira linha de tratamento para a PTI^(18, 19). Contudo, risco de parto prematuro, DG, hipertensão, entre outras complicações maternas, foram relacionados com o seu uso durante a gestação^(18-20, 58).

Um estudo realizado em 2014⁽¹⁹⁾ descreveu a maior incidência de parto prematuro e infecção pós-parto em mulheres que necessitaram de terapia com corticosteroides na gravidez em comparação com aquelas que não fizeram o tratamento com o medicamento. Além disso, se os corticosteroides forem utilizados no primeiro trimestre de gestação, anomalias congênitas, como fendas orofaciais, poderão ocorrer como consequência de seu uso^(32, 50).

Como alternativa, sugere-se a imunoglobulina intravenosa (IgIV) como tratamento de primeira linha para a PTI associada à gravidez, especialmente quando não for necessário terapia de

longa duração^(10, 20, 59). A IgIV aumenta rapidamente a contagem de plaquetas, mas é um evento temporário^(24, 28, 38, 59). Em comparação com os corticosteroides, a IgIV é menos predisposta a induzir toxicidades^(5, 24, 59). As diretrizes da ASH declaram que a IgIV é um agente de primeira linha adequado para a trombocitopenia grave ou sangramento decorrente da trombocitopenia no terceiro trimestre da gestação⁽¹⁰⁾.

Um estudo recente sugeriu que os tratamentos com corticosteroides e IgIV são mais eficazes em não gestantes do que em gestantes com PTI⁽⁵⁰⁾. Se algumas pacientes durante a gestação não mostrarem resposta satisfatória aos corticosteroides e à IgIV, pode-se obter melhores resultados se ambos forem administrados em combinação e em altas doses^(10, 20).

Como o baço é conhecido por ser um reservatório de plaquetas, ele pode sequestrar aproximadamente um terço das plaquetas em condições normais. Portanto, a esplenectomia também é indicada como opção de tratamento para evitar que as plaquetas

TABELA 3 – Terapias para a PTI e suas indicações

Tratamento	Indicação	Complicações
Corticosteroides	Primeira opção; sem sintomas hemorrágicos	Hipertensão, descolamento de placenta, fendas orofaciais
IgIV	Sem resposta aos corticosteroides; trombocitopenia grave ou sangramento no terceiro trimestre	Não são relatadas complicações
Esplenectomia	Sem resposta a corticosteroides e IgIV; 2º trimestre de gestação, com contagem de plaquetas < 10.000/mm ³	Infecção, sangramento, trombose
Azatioprina	Terapia de segunda linha	Comprometimentos hematológicos e imunológicos neonatais
Ciclosporina	Terapia de segunda linha	Não são relatadas complicações/toxicidade
Transusão de plaquetas	Presença de sangramento com contagem de plaquetas < 10.000/mm ³ ; 30.000/mm ³ no momento do parto	-
Eltrombopag	Sem resposta a corticosteroides, IgIV e esplenectomia	Trombocitose e hepatotoxicidade materna. Pode atravessar a placenta
Rituximabe	Resistência aos tratamentos de primeira linha	Pode atravessar a placenta
Romiplostim	Condições refratárias à esplenectomia	Trombocitopenia grave após interrupção do tratamento, trombocitose. Pode atravessar a placenta
r-HuEPO	Resistência aos tratamentos de primeira linha	Febre, infecção respiratória superior, tontura, trombose. Pode atravessar a placenta

Fonte: Criado pela autora com adaptações^(21, 22).

PTI: púrpura trombocitopênica idiopática; IgIV: imunoglobulina intravenosa; r-HuEPO: eritropoetina humana recombinante.

sejam removidas pelo baço^(57, 60, 61). Em gestantes submetidas à esplenectomia, pode-se alcançar elevada chance de remissão durável ou completa^(58, 60). Recomenda-se que a esplenectomia seja realizada, quando necessário, no segundo trimestre de gestação, pois poderá causar parto prematuro se a cirurgia for efetuada nos três primeiros meses. Por outro lado, se for realizada mais tardiamente, a oclusão do campo cirúrgico pelo volume ampliado do útero dificultará a realização do procedimento^(10, 12, 20, 29). Em gestantes, a esplenectomia laparoscópica geralmente apresenta resultados favoráveis^(12, 58).

As terapias de segunda linha incluem azatioprina e ciclosporina, imunossupressores que não possuem efeitos teratogênicos, mas têm início tardio (ação de semanas até meses) e baixa taxa de resposta. A azatioprina tem sido utilizada durante a gestação como um agente imunossupressor sem apresentar riscos de toxicidade^(13, 29, 56, 57).

Se os tratamentos de primeira e segunda linha falharem, as transfusões de plaquetas devem ser administradas para evitar complicações hemorrágicas e manter o limiar de contagem de plaquetas dentro do ideal⁽²⁷⁾. Algumas terapias como danazol, alcaloides da vinca e ciclofosfamida são consideradas citotóxicas e não recomendadas durante a gestação^(29, 52, 56, 57).

O eltrombopag (Revolade[®]) é indicado quando o paciente não reagir ao tratamento com corticosteroides, imunoglobulinas ou esplenectomia^(27, 62). O rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, também é recomendado em casos de resistência aos tratamentos de primeira linha^(27, 63). Porém, o seu tempo de resposta costuma ser longo e ele pode atravessar a placenta^(29, 39, 57, 64). O romiplostim é indicado para situações resistentes à esplenectomia. Esse agonista dos receptores de TPO estimula tanto os megacariócitos na medula óssea quanto a produção de plaquetas. Ele também garante taxa de resposta elevada e início

de ação acelerado; em contrapartida, possui o risco de atravessar a placenta⁽⁶⁵⁾. A eritropoetina humana recombinante (r-HuEPO) é outra opção de tratamento potencialmente eficiente e segura para a PTI durante a gravidez⁽¹³⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os aspectos abordados, a paciente com PTI deve ter sua gestação acompanhada adequadamente, desde o momento do seu diagnóstico até o parto. É necessário o acompanhamento da mãe e do feto para evitar o risco de complicações que interfiram ou prejudiquem a gestação. A gestante deve ser orientada quanto aos riscos da gestação, como efeitos colaterais dos medicamentos, caso seja necessário tratamento, e à possibilidade de recaídas, se já for diagnosticada previamente com PTI.

Os corticosteroides, apesar de seus efeitos adversos e de suas complicações, permanecem indicados como primeira opção de tratamento. Esses medicamentos ainda são utilizados devido ao baixo custo e à alta eficácia, porém, eles precisam ser substituídos por melhores terapias que obtenham a mesma efetividade e valor de custo, se possível.

Apesar das complicações descritas e seus potenciais riscos, como a trombocitopenia neonatal, a gravidez na PTI geralmente apresenta bons resultados. Porém, mais estudos publicados sobre acompanhamento e desfechos maternos e fetais após o período pós-parto são necessários para que se tenha conhecimento sobre o resultado do tratamento. Não encontramos na literatura uma abordagem ampla e detalhada sobre as complicações da PTI na gestação. A maioria dos estudos e das revisões apenas mencionaram as complicações ou as descreveram brevemente, não havendo muitas comparações ou tabulações sobre elas.

REFERÊNCIAS

1. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol*. 2011; 153(4): 437-50. PubMed PMID: 21466538.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11): 2386-93. PubMed PMID: 19005182.
3. Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med*. 2014; 43(4 Pt 2): e49-59. PubMed PMID: 24630266.
4. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009; 145(2): 235-44. PubMed PMID: 19245432.
5. Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010: 377-84. PubMed PMID: 21239822.
6. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017; 129(21): 2829-35. PubMed PMID: 28416506.
7. Deane S, Teuber SS, Gershwin ME. The geoepidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Autoimmun Rev*. 2010; 9(5): A342-9. PubMed PMID: 19945546.

8. Moradi M, Chorli F, Asadi L. A case of idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Jcbr* [Internet]. 2018; 2(2): 1-4. Disponível em: <http://jcbr.goums.ac.ir/article-1-136-en.html>.
9. Hoffbrand AV, Moss PAH. Distúrbios hemorrágicos causados por alterações vasculares e plaquetárias. In: Hoffbrand AV, Moss PAH, editores. *Fundamentos em hematologia*. 6 ed. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 335-43.
10. Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009; 23(6): 1299-316. PubMed PMID: 19932435.
11. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol*. 2009; 146(6): 585-96. PubMed PMID: 19466980.
12. Chandrasekaran N, Sholzberg M, Rotstein O, Berger H, Geary M. Laparoscopic splenectomy for resistant immune thrombocytopenia in pregnancy: a case report and review of literature. *SOJ Surgery* [Internet]. 2018; 5(1): 1-4. Disponível em: <https://symbiosisonlinepublishing.com/surgery/surgery51.pdf>.
13. Kong Z, Qin P, Xiao S, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017; 130(9): 1097-1103. PubMed PMID: 28630121.
14. Care A, Pavord S, Knight M, Alfirevic Z. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. *BJOG*. 2018; 125(5): 604-12. PubMed PMID: 28432736.
15. Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de púrpura trombocitopênica idiopática [Internet]. Brasília: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS; 2019 [acesso em 02 set 2019]. 43 p. Disponível em: http://conitec.gov.br/imagens/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_PTI_CP14_2019.pdf.
16. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol*. 2009; 83(2): 83-9. PubMed PMID: 19245532.
17. Guidry JA, George JN, Vesely SK, Kennison SM, Terrell DR. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. *Eur J Haematol*. 2009; 83(3): 175-82. PubMed PMID: 19374704.
18. Yassaee F, Eskandari R, Amiri Z. Pregnancy outcomes in women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Iran J Reprod Med*. 2012; 10(5): 489-92. PubMed PMID: 25246917.
19. Subbaiah M, Kumar S, Roy KK, Sharma JB, Singh N. Pregnancy outcome in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 289(2): 269-73. PubMed PMID: 23852640.
20. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010: 397-402. PubMed PMID: 21239825.
21. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2): 168-86. PubMed PMID: 19846889.
22. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012; 120(5): 960-9. PubMed PMID: 22740443.
23. George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2009; 94(6): 759-62. PubMed PMID: 19483153.
24. Huang EY, Tan LK. Immune (Idiopathic) thrombocytopenic purpura diagnosed in pregnancy: a case report and review of management. *J Med Cases* [Internet]. 2015; 6(8): 358-61. Disponível em: <https://www.journalmc.org/index.php/JMC/article/view/2205/1600>.
25. Belkin A, Levy A, Sheiner E. Perinatal outcomes and complications of pregnancy in women with immune thrombocytopenic purpura. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22(11): 1081-5. PubMed PMID: 19900049.
26. Ortiz MR, Jamart V, Cambray C, Borrás R, Mailan J. Manejo anestésico en gestante afectada de púrpura trombocitopênica idiopática [Anesthetic management in a pregnant woman suffering from idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Rev Esp Anestesiol Reanim* [Internet]. 2009; 56(3): 185-88. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-anestesiologia-reanimacion-344-articulo-manejo-anestésico-gestante-afecta-purpura-S0034935609703615>.
27. Ferreira IJ, Sousa F, Vasco EM, et al. Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with Eltrombopag: a case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018; 47(8): 405-8. PubMed PMID: 29981476.
28. Yan M, Malinowski AK, Shehata N. Thrombocytopenic syndromes in pregnancy. *Obstet Med*. 2016; 9(1): 15-20. PubMed PMID: 27512485.
29. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012; 158(1): 3-15. PubMed PMID: 22551110.
30. Rottenstreich A, Israeli N, Roth B, et al. Risk factors associated with neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenic purpura. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 4: 1-7. PubMed PMID: 30209963.
31. Martí-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD007722. PubMed PMID: 19821437.
32. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017; 130(21): 2271-77. PubMed PMID: 28637667.

33. Kasai J, Aoki S, Kamiya N, et al. Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(1): 44-9. PubMed PMID: 25163390.
34. Townsley DM. Hematologic complications of pregnancy. *Semin Hematol.* 2013; 50(3): 222-31. PubMed PMID: 23953339.
35. Comont T, Moulis G, Parant O, Derumeaux H, Rauzy OB. Effect of pregnancy in women with a history of primary immune thrombocytopenia considered as cured. *Eur J Intern Med.* 2017; 46: e15-16. PubMed PMID: 28851549.
36. Wang X, Xu Y, Luo W, et al. Thrombocytopenia in pregnancy with different diagnoses: differential clinical features, treatments, and outcomes. *Medicine.* 2017; 96(29): e7561. PubMed PMID: 28723784.
37. Wyszynski DE, Carman WJ, Cantor AB, et al. Pregnancy and birth outcomes among women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pregnancy.* 2016; 2016: 8297407. PubMed PMID: 27092275.
38. Hisano M, Tsukada N, Sago H, Yamaguchi K. Successful prevention of exacerbation of thrombocytopenia in a pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura by anticoagulation treatment. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 48. PubMed PMID: 25884311.
39. Mondal J, Paul R, Mondal AK. A case of pregnancy with chronic ITP managed with IVIg: a report. *Int Res J Pharm [Internet].* 2017; 8(1): 81-2. Disponível em: https://irjponline.com/admin/php/uploads/2621_pdf.pdf.
40. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol.* 2014; 166(6): 929-35. PubMed PMID: 24957165.
41. Bayhan T, Tavil B, Korkmaz A, et al. Neonates born to mothers with immune thrombocytopenic purpura: a single-center experience of 20 years. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016; 27(1): 19-23. PubMed PMID: 26258676.
42. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J Autoimmun.* 2010; 34(3): J287-99. PubMed PMID: 20031371.
43. Howman RA, Barr AL, Shand AW, Dickinson JE. Antenatal intravenous immunoglobulin in chronic immune thrombocytopenic purpura: case report and literature review. *Fetal Diagn Ther.* 2009; 25(1): 93-7. PubMed PMID: 19218809.
44. Koyama S, Tomimatsu T, Sawada K, et al. Prenatal diagnosis of fetal intracranial hemorrhage in pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *Prenat Diagn.* 2010; 30(5): 489-91. PubMed PMID: 20440739.
45. Hachisuga K, Hidaka N, Fujita Y, Fukushima K, Kato K. Can we predict neonatal thrombocytopenia in offspring of women with idiopathic thrombocytopenic purpura? *Blood Res.* 2014; 49(4): 259-64. PubMed PMID: 25548760.
46. Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2012; 156(2): 155-62. PubMed PMID: 21950766.
47. Ozkan H, Cetinkaya M, Köksal N, et al. Neonatal outcomes of pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Perinatol.* 2010; 30(1): 38-44. PubMed PMID: 19776752.
48. Melekoğlu NA, Bay A, Aktekin EH, Yilmaz M, Sivasli E. Neonatal outcomes of pregnancy with immune thrombocytopenia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017; 33(2): 211-15. PubMed PMID: 28596653.
49. Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, Kumasawa K, Tsutsui T, Kimura T. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2012; 87(1): 15-21. PubMed PMID: 22031338.
50. Sun D, Shehata N, Ye XY, et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2016; 128(10): 1329-35. PubMed PMID: 27402971.
51. Kutuk MS, Croisille L, Gorkem SB, et al. Fetal intracranial hemorrhage related to maternal autoimmune thrombocytopenic purpura. *Childs Nerv Syst.* 2014; 30(12): 2147-50. PubMed PMID: 24952237.
52. Gernsheimer TB. Thrombocytopenia in pregnancy: is this immune thrombocytopenia or...? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 198-202. PubMed PMID: 23233581.
53. van der Lugt NM, van Kampen A, Walther FJ, Brand A, Lopriore E. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang.* 2013; 105(3): 236-43. PubMed PMID: 23782272.
54. Zhao WX, Yang XF, Lin JH. Case of twin pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura treated with intravenous immunoglobulin: review of the literature. *Niger J Clin Pract.* 2017; 20(1): 115-18. PubMed PMID: 27958258.
55. Padovani TR, Novo JL, Simezo V, Garcia CG, Sansanovicz D. Púrpura trombocitopênica idiopática na gravidez. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba [Internet].* 2012; 14(1): 22-3. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/2776>.
56. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117(16): 4190-207. PubMed PMID: 21325604.
57. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2013; 121(1): 38-47. PubMed PMID: 23149846.
58. Bernal-Macías S, Fino-Velásquez LM, Vargas-Barato FE, Guerra-Galve L, Reyes-Beltrán B, Rojas-Villarraga A. Refractory immunological thrombocytopenia purpura and splenectomy in pregnancy. *Case Reports Immunol.* 2015; 2015: 216362. PubMed PMID: 26798527.
59. Wegnelius G, Bremme K, Lindqvist PG. Efficacy of treatment immune thrombocytopenic purpura in pregnancy with corticosteroids and intravenous immunoglobulin: a prospective follow-up of suggested practice. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018; 29(2): 141-47. PubMed PMID: 29324461.

60. Nicolescu A, Vladareanu AM, Voican I, Onisai M, Vladareanu R. Therapeutic options for immune thrombocytopenia (ITP) during pregnancy. *Maedica*. 2013; 8(2): 182-88. PubMed PMID: 24371483.
61. Yang BB, Doshi S, Arkam K, Franklin J, Chow AT. Development of romiplostim for treatment of primary immune thrombocytopenia from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Clin Pharmacokinet*. 2016; 55(9): 1045-58. PubMed PMID: 27056734.
62. Purushothaman J, Puthumana KJ, Kumar A, Innah SJ, Gilvaz S. A case of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy managed with eltrombopag. *Asian J Transfus Sci*. 2016; 10(2): 155-8. PubMed PMID: 27605856.
63. Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C, Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(2 Pt 2 Suppl 1): 481-3. PubMed PMID: 25004319.
64. Gall B, Yee A, Berry B, et al. Rituximab for management of refractory pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010; 32(12): 1167-71. PubMed PMID: 21176329.

AUTOR CORRESPONDENTE

Camila Lima da Silva  0000-0002-8132-4546
e-mail: camila.bio.95@gmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.