

Trombocitopenia na gravidez

Carlos Antonio Barbosa Montenegro¹

Cristos Pritsivelis²

Jorge de Rezende-Filho²

RESUMO

A trombocitopenia na mulher grávida é diagnosticada frequentemente pelos obstetras porque a contagem de plaquetas está incluída nos exames de rotina no pré-natal. A trombocitopenia, definida como a contagem de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$, é comum e ocorre em 7-12% das gestações. Algumas causas de trombocitopenia são graves desordens médicas com potencial para morbidade materna e fetal. Ao revés, outras condições, tais como trombocitopenia gestacional, são benignas e não acarretam riscos maternos ou fetais.

ABSTRACT

Thrombocytopenia in pregnant women is often diagnosed by obstetricians because platelet count is included in prenatal routine exams. Thrombocytopenia is defined as platelet count below $150,000 / \text{mm}^3$ is common and occurs in 7-12% of pregnancies. Some causes of thrombocytopenia are serious medical disorders with potential for maternal and fetal morbidity. Conversely, other conditions, such as gestational thrombocytopenia, are benign and do not cause maternal or fetal risks.

Descritores:

Trombocitopenia;
Gravidez;
Plaquetas;
Hemorragia intracraniana;
Pré-eclâmpsia

Keywords:

Thrombocytopenia;
Pregnancy;
Platelets;
Intracranial hemorrhages;
Pre-eclampsia

1. Hospital da Mulher Mariska Ribeiro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. **Autor correspondente:** Cristos Pritsivelis. Rua das Laranjeiras, 180, 22240-000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil/cristos@me.ufrj.br. **Data de Submissão:** 03/05/2017. **Data de Aprovação:** 26/06/2017.



VISÃO PANORÂMICA

As mais comuns manifestações da trombocitopenia são petéquias, equimoses, epistaxe, sangramento gengival e menometrorragia.⁽¹⁾ Sangramento nas articulações geralmente não ocorrem. Embora a hemorragia que ameaça a vida seja incomum, quando ela ocorre, está associada à hematúria, ao sangramento gastrointestinal e, raramente, à hemorragia intracraniana.

A trombocitopenia é causada por destruição aumentada ou produção diminuída das plaquetas. A causa mais comum durante a gravidez é a trombocitopenia gestacional, que representa 80% dos casos (figura 1).

CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA NA GRAVIDEZ

Trombocitopenia gestacional

Hipertensão na gravidez

- Pré-eclâmpsia
- Síndrome HELLP

Trombocitopenia imune primária

Trombocitopenia imune secundária

- Síndrome antifosfolípido
- Lúpus erimatoso sistêmico
- Infecções (HIV, hepatite C, citomagalovírus, *Helicobacter pylori*)
- Trombocitopenia induzida por drogas (heparina, antimicrobianas, anticonvulsivantes, analgésicas)

Trombocitopenia associada com condições sistêmicas

- Coagulação intravascular disseminada
- Trombocitopenia trombótica/Síndrome hemolítico-urêmica
- Sequestração esplênica
- Desordens da medula óssea
- Deficiências nutricionais

Trombocitopenia congênita

- HELLP, hemólise, elevação das enzimas hepáticas, baixa de plaquetas

Fonte: ACOG, 2016

Figura 1. Diagnóstico diferencial da trombocitopenia na gravidez

Nesta revisão sobre trombocitopenia na gravidez, abordaremos apenas as principais: trombocitopenia gestacional e trombocitopenia imunológica - trombocitopenia imune e trombocitopenia aloimune.

DEFINIÇÃO DA TROMBOCITOPENIA

A variação normal da contagem de plaquetas em pessoas não grávidas é de 165-415.000/mm³.⁽¹⁾ Tradicionalmente, trombocitopenia na mulher grávida tem sido definida como a contagem de plaquetas menor que 150.000/mm³.

CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS

Diagnóstico da trombocitopenia materna

O diagnóstico diferencial da trombocitopenia na gravidez deve ser feito entre as doenças assinaladas na figura 1.⁽¹⁾ Estas desordens usualmente podem ser determinadas tomando por base uma história médica e exame físico pormenorizados, com atenção à medicação em uso, pressão sanguínea, esplenomegalia, sorologia viral e estudos laboratoriais complementares apropriados.

Um hemograma completo e esfregaço do sangue periférico estão indicados para avaliar a trombocitopenia materna.⁽¹⁾ Testes para anticorpos antiplaquetários são não específicos, pobremente padronizados e sujeitos a elevado grau de variação laboratorial.^(1,2)

Se drogas e outras desordens médicas estiverem excluídas, o diagnóstico mais provável no primeiro e segundo trimestre será trombocitopenia gestacional ou ITP.⁽¹⁾ Em geral, trombocitopenia materna entre 100.000 e 149.000/mm³ em mulher assintomática sem história de sangramento é usualmente devido à trombocitopenia gestacional. Uma contagem de plaquetas menor do que 100.000/mm³ é mais sugestiva de ITP e inferior a 50.000/mm³ é quase certeza de ITP.

Durante o terceiro trimestre ou no pós-parto, o súbito aparecimento de trombocitopenia materna significativa deverá levar à consideração de pré-eclâmpsia, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)/síndrome urêmico-hemolítica ou coagulação intravascular disseminada (CID).⁽²⁾

TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL

É de sobejo esta ser a causa mais comum de trombocitopenia durante a gestação (80%) e afeta 5-11% das mulheres grávidas.^(1,2) Existem diversas características da trombocitopenia gestacional.

Em primeiro lugar, o seu início ocorre no meio do segundo ou no terceiro trimestre, com a maioria dos casos exibindo uma contagem de plaquetas acima de 75.000/mm³. Em segundo, mulheres com trombocitopenia gestacional são assintomáticas sem história de sangramento. Em terceiro, mulheres não têm história de trombocitopenia fora da gravidez. Em quarto, a contagem de plaquetas usualmente retorna ao normal 1-2 meses do pós-parto. O risco de recorrência é desconhecido.

Finalmente, a incidência de trombocitopenia fetal/neonatal no cenário da trombocitopenia gestacional é baixa. A incidência de trombocitopenia neonatal, determinada pela contagem de plaquetas no sangue do cordão em mulheres com trombocitopenia gestacional, tem sido relatada, variando entre 0,1 e 1,7%. Mulheres com trombocitopenia gestacional não apresentam risco de hemorragia materna ou fetal, assim como complicações decorrentes do sangramento.

Conduta obstétrica na trombocitopenia gestacional

Gestações com trombocitopenia gestacional não apresentam geralmente risco aumentado para complicações do sangramento materno ou trombocitopenia fetal.⁽¹⁾ Assim, em pacientes com esta condição, não estão indicados o parto cesáreo e a determinação da contagem de plaquetas fetais.

Se o diagnóstico é realizado durante o período anteparto, a opinião de especialistas é checar a contagem de plaquetas semanalmente a partir de 34 semanas da gestação. Após o parto, a contagem de plaquetas deve ser repetida com 1-3 meses do pós-parto para verificar se ocorreu a resolução da trombocitopenia.

TROMBOCITOPENIA IMUNOLÓGICA

A trombocitopenia com um substrato imunológico durante a gravidez pode ser classificada, grosso modo, em duas desordens:

- 1) trombocitopenia aloimune fetal-neonatal, e
- 2) trombocitopenia imune primária materna, uma condição autoimune.⁽¹⁾

A trombocitopenia aloimune fetal-neonatal não tem nenhum efeito na mulher mas pode ser responsável por mais casos de hemorragia intracraniana relacionados à trombocitopenia do que todas as outras condições trombocitopênicas primárias maternas. Em contrapartida, a trombocitopenia imune primária pode afetar mães e fetos, mas com tratamento apropriado, o prognóstico de ambos é excelente.

Trombocitopenia imune primária

A trombocitopenia imune primária (ITP) é determinada por processos complexos que impedem a produção de plaquetas.⁽¹⁾ Não há sinais patognomônicos, sintomas ou testes diagnósticos para a ITP, que é definida por critérios de exclusão.⁽¹⁾ Ela é caracterizada por trombocitopenia isolada (contagem de plaquetas < 100.000/mm³) na ausência de outras etiologias. A ITP é definida como uma desordem imune adquirida caracterizada por trombocitopenia isolada na ausência de qualquer causa iniciadora ou subjacente de trombocitopenia. A frequência da ITP durante a gravidez varia amplamente, afetando 1 em 1.000-10.000 gestações.

Nas gestantes, 66-91% não apresentam sintomas de sangramento e naquelas com evento hemorrágico, 92% são considerados leves a moderados (ie, sangramento nas mucosas, cutâneo ou ambos).⁽¹⁾ Anticorpos antiplaquetários IgG maternos podem atravessar a placenta, colocando o feto e o neonato sob risco de trombocitopenia.

Entre 8% e 15% dos neonatos serão tratados para trombocitopenia tomando por base fatores como contagem de plaquetas, sinais e sintomas de sangramento ou necessidade de procedimentos invasivos. A despeito dessa incidência, o risco de trombocitopenia associado à ITP que resulta em complicações hemorrágicas é raro (< 1%).

Tratamento da trombocitopenia imune materna

O tratamento da ITP é iniciado quando a paciente apresenta sangramento sintomático, contagem de plaquetas abaixo de 30.000/mm³ ou para aumentar a contagem de plaquetas a um nível seguro para procedimentos (80.000/mm³ para a anestesia regional e 50.000/mm³ para a cesariana).⁽¹⁾

Corticoide, imunoglobulina intravenosa (IGIV), ou ambos, constitui o tratamento de primeira linha para a ITP.⁽¹⁾ A recomendação padrão é iniciar o tratamento através de cursos de 21 dias. Via de regra utiliza-se a prednisona em dose baixa (10-20 mg/dia), então ajustada a uma dose mínima que produza adequada elevação da contagem de plaquetas e assim prevenir sangramento maior.



A IGIV é custosa e de limitada disponibilidade.⁽¹⁾ É a terapia apropriada para casos refratários ao corticoide, quando ocorrem efeitos colaterais importantes com essa medicação ou quando for necessária uma resposta mais rápida no aumento das plaquetas. A dose inicial da IGIV será de 1g/kg em uma tomada, mas a repetição pode ser necessária. A resposta ao tratamento mostra o seu máximo dentro de 2-7 dias.

A esplenectomia deve ser evitada na gravidez, mas pode estar indicada no segundo trimestre quando a ITP é refratária ao tratamento de primeira linha.⁽¹⁾

A transfusão de plaquetas deve ser utilizada apenas como medida de emergência para controlar hemorragia que ameaça a vida da paciente ou prepará-la para uma cirurgia, elevando acima de 50.000/mm³ a contagem de plaquetas.⁽¹⁾ Uma dose duas a três vezes a usual deve ser infundida com corticoide em alta dose ou IGIV a cada 30 minutos ou 8 horas.

Cuidados especiais na trombocitopenia imune

Grávidas com ITP devem ser instruídas a evitar agentes anti-inflamatórios não esteroides, salicilatos e traumatismo.⁽¹⁾ A paciente que sofreu esplenectomia deve ser imunizada contra pneumococo, *Hemophilus influenza* e meningococo.

TROMBOCITOPENIA ALOIMUNE FETAL-NEONATAL

A trombocitopenia aloimune fetal-neonatal, também conhecida como trombocitopenia aloimune neonatal (NAIT), tem mecanismo patogênico equivalente ao da doença hemolítica perinatal (DHPN). Ela se desenvolve como resultado da aloimunização materna a antígenos plaquetários fetais com transferência de anticorpos plaquetários específicos e subsequente destruição das plaquetas do concepto.^(1,3)

Esta condição afeta 1 em 1.000-3.000 nascidos vivos, pode ser séria e potencialmente ameaçar a vida do infante. Ao contrário da aloimunização Rh, a trombocitopenia aloimune fetal-neonatal pode afetar a primeira gravidez.^(1,3)

Em casos típicos de trombocitopenia aloimune fetal-neonatal não antecipada, a mulher é saudável, tem contagem de plaquetas normal e sua gravidez e parto transcorrem como nas pacientes obstétricas de baixo risco.⁽¹⁾ O neonato, todavia, nasce com evidência de profunda trombocitopenia ou desenvolve a sintomatologia dentro

de algumas horas após o parto. Um infante afetado frequentemente manifesta petéquias ou equimoses generalizadas na apresentação fetal.

A complicação mais grave da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal é a hemorragia intracraniana. A incidência de hemorragia intracraniana em casos de imunização HPA-1a é de cerca de 20%.⁽³⁾ A maioria (80%) das hemorragias intracranianas ocorre *in utero*, com 14% antes 20 semanas e 28% antes de 30 semanas da gestação.

Metade (52%) das hemorragias intracranianas pode ser detectada pela ultrassonografia.⁽¹⁾ Os achados ultrassonográficos podem incluir hemorragia intraventricular, periventricular ou parenquimatosa. Estas observações estão em contraste com as hemorragias intracranianas devidas à ITP, que são extremamente raras e usualmente ocorrem no período neonatal.

Diversos sistemas de antígenos polimórficos, dialélicos, que residem nas glicoproteínas da membrana plaquetária são responsáveis pela trombocitopenia aloimune fetal-neonatal.⁽¹⁾ Existem mais de 15 antígenos plaquetários humanos (HPA) oficialmente reconhecidos.

Inúmeros HPA podem causar sensibilização e doença fetal importante, mas a maioria dos casos graves relatados na população caucasiana tem ocorrido como resultado da sensibilização contra o HPA-1a, primeiramente conhecido como P1^{A1} e Zw³. A trombocitopenia decorrente da sensibilização HPA-1a tende a ser grave e pode ocorrer já no início da gestação.

O HPA-1a é o mais comum antígeno plaquetário na população caucasiana, sendo responsável por cerca de 80% dos casos de trombocitopenia aloimune fetal-neonatal.⁽³⁾ Noventa e oito por cento das mulheres caucasianas apresentam genótipo HPA-1a e, aproximadamente, 2% são HPA-1a negativas (homozigotas HPA-1b/1b).

Se o pai tem o genótipo heterozigoto HPA-1a/1b, 50% dos filhos poderão ser afetados, e se o genótipo paterno for homozigoto HPA-1a/1a, 100% das crianças apresentam risco para a trombocitopenia aloimune fetal-neonatal.⁽⁴⁾ Assim, o risco de recorrência está relacionado à zigtotia do pai.

À semelhança da aloimunização Rh, a doença tende a ser igualmente grave ou progressivamente pior em gestações subsequentes.⁽¹⁾

Determinação da contagem de plaquetas fetais na trombocitopenia aloimune fetal-neonatal

Atualmente, o único meio de estimar a contagem de plaquetas é através da cordocentese.⁽¹⁾ Mas graves complicações decorrentes da cordocentese em até 8% dos casos têm sido relatadas no cenário da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal, de modo a contraindicar o procedimento invasivo.

O melhor sinal preditivo não invasivo de trombocitopenia fetal grave é a história de filho anterior com hemorragia intracraniana *in utero*.^(3,4)

Tratamento antenatal na trombocitopenia aloimune fetal-neonatal

O principal objetivo da conduta obstétrica na gravidez complicada por trombocitopenia aloimune fetal-neonatal é prevenir a hemorragia intracraniana e suas complicações associadas, sequelas neurológicas e morte (figuras 2 e 2a).^(1,3)

Rastreamento universal da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal

O teste pré-natal não invasivo (NIPT) é um novo método já disponível para genotipar o HPA-1a fetal no sangue



Figura 2. Hemorragia intracraniana fetal ao ultrassom em um caso de trombocitopenia aloimune fetal-neonatal

materno que, certamente, substituirá a amniocentese, tornando talvez universal o rastreamento da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal, evitando assim o infortúnio de conceito afetado na primeira gravidez (figura 3).⁽⁷⁾

Prevenção da hemorragia fetal/neonatal na trombocitopenia imune

Embora a hemorragia fetal/neonatal seja incomum na ITP, é lógico assumir que o tratamento realizado para elevar a contagem de plaquetas maternas também melhora a contagem de plaquetas fetais.⁽¹⁾

TRATAMENTO ANTENATAL

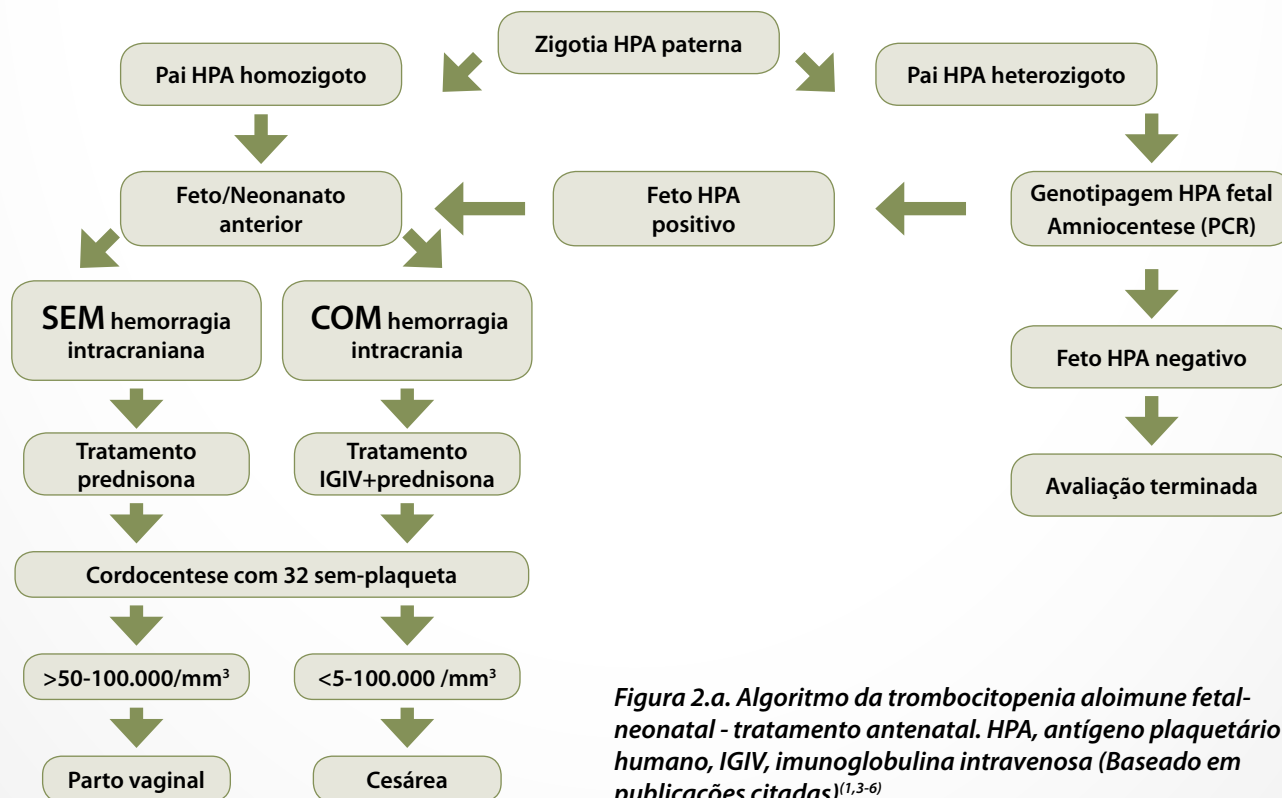


Figura 2.a. Algoritmo da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal - tratamento antenatal. HPA, antígeno plaquetário humano, IGIV, imunoglobulina intravenosa (Baseado em publicações citadas)^(1,3-6)



RASTREAMENTO UNIVERSAL

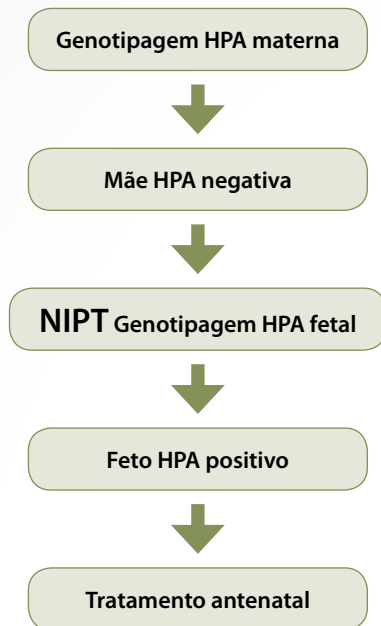


Figura 3. Algoritmo da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal - rastreamento universal; NIPT, teste pré-natal não invasivo

Na verdade, nenhum teste materno na ITP pode prever o grau de trombocitopenia no concepto.⁽¹⁾ Do mesmo passo, não está indicada a cordocentese para determinar a contagem de plaquetas fetais pelos riscos inerentes do procedimento.

Face ao pequeno risco de hemorragia neonatal na ITP em mulheres grávidas assintomáticas e sem história de sangramento, o tipo de parto será determinado apenas por fatores obstétricos.⁽¹⁾

A anestesia regional é considerada aceitável em pacientes com contagem de plaquetas acima de $80.000/\text{mm}^3$, desde que o nível de plaquetas permaneça estável, não haja outra coagulopatia congênita ou adquirida, a função das plaquetas seja normal e a paciente não esteja sob nenhuma terapia antiplaquetária ou anticoagulante.

Cuidados neonatais na trombocitopenia imune

Qualquer que seja o tipo de parto, ele deverá ser realizado em local apropriado, com médico familiarizado a complicações neonatais e com acesso à medicação necessária ao tratamento.⁽¹⁾

Após o parto, a contagem de plaquetas deve ser avaliada no sangue do cordão por venopunção. Injeção intramuscular de vitamina K deve ser reservada até que a contagem de plaquetas seja conhecida. Os infantes devem ser observados clinicamente e com parâmetros hematológicos monitorados porque a contagem de plaquetas tende a atingir o seu nadir entre 2 e 5 dias após o nascimento.

O tratamento ótimo dos fetos de risco para a trombocitopenia aloimune fetal-neonatal, vale dizer, aqueles positivos para o antígeno incompatível (genotipagem no líquido amniótico) ou aqueles cujos pais sejam homocigotos para o antígeno, permanece incerto. Mulheres com trombocitopenia aloimune fetal-neonatal são subdivididas em dois grupos baseados na presença ou na ausência de gravidez previamente afetada e a idade gestacional.⁽¹⁾

Em gestações definidas como de *alto-risco* para hemorragia intracraniana (criança na gravidez anterior afetada por hemorragia intracraniana perinatal), as mães devem receber a combinação de IGIV e prednisona, tratamento mais efetivo para uma resposta fetal plaquetária satisfatória.⁽¹⁾ Enquanto que em gestações de *risco-padrão* (criança na gravidez anterior afetada sem hemorragia intracraniana), tanto a IGIV como a prednisona isoladas são benéficas.

Se uma hemorragia intracraniana for detectada no período antenatal, a trombocitopenia aloimune fetal-neonatal deve ser fortemente considerada, estando indicada a pesquisa de anticorpos antiplaquetários maternos e a genotipagem sorológica das plaquetas nos progenitores para identificar possível incompatibilidade.⁽³⁾

Tradicionalmente, a cordocentese tem sido incluída no controle da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal para determinar a necessidade de uma terapia efetiva. Todavia, diretrizes de consenso apontam que a cordocentese precoce não é necessária, devendo o tratamento ser iniciado empiricamente de acordo com o risco de recorrência evidenciado pela história da paciente, como já referido.⁽¹⁾ Além da história da paciente, o tratamento deve ser baseado na presença de anticorpos antiplaquetários maternos e no HPA correspondente nas células fetais. O HPA fetal é obtido por amniocentese (PCR no líquido amniótico) e é recomendado que a cordocentese seja reservada até 32 semanas em mulheres, planejando o parto vaginal.⁽⁵⁾

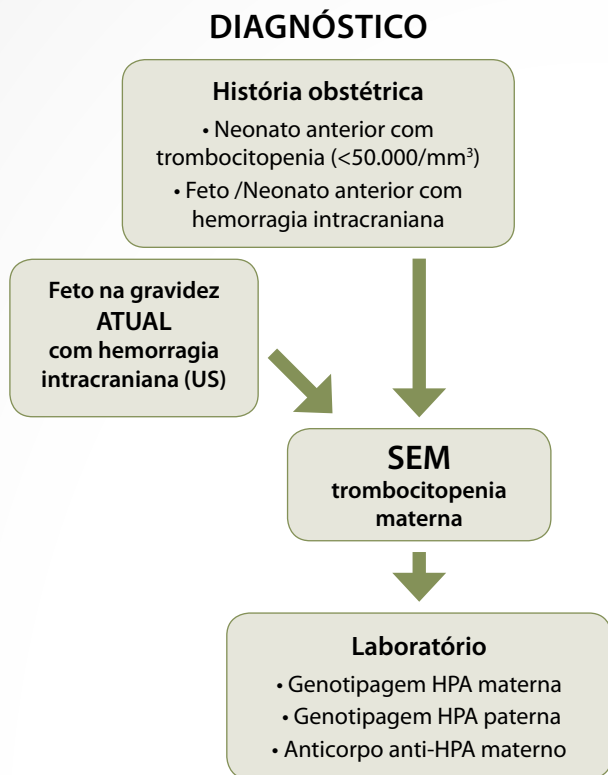


Figura 4. Algoritmo da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal - diagnóstico. US, ultrassom, HPA, antígeno plaquetário humano (Baseado em publicações citadas)^(1,3-6)

O parto vaginal não está contraindicado em fetos com contagem de plaquetas acima de $50.000-100.000/mm^3$, mas a cesárea será obrigatória em contagens de plaquetas abaixo desse nível (figuras 3 e 4).^(1,5)

Enquanto não é implementado o rastreamento universal da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal, é importante considerar a recente investigação do grupo de Berkowitz sobre o tema.⁽⁸⁾

Em mulheres com trombocitopenia aloimune neonatal com história de criança afetada sem hemorragia intracraniana, utilizam o regime de IGIV na dose de $2g/kg$ por semana (dividida em 2 infusões por semana) ou IGIV na dose $1g/kg$ por semana associada à prednisona $0,5 mg/kg$ por dia, ambos os esquemas iniciados a partir de 20-30 semanas da gestação. Tratamento intensificado com IGIV na dose de $2g/kg$ por semana (dividida em 2 infusões por semana) mais prednisona $0,5mg/kg$ por dia é recomendado e usualmente iniciado com 32 semanas quando a contagem de plaquetas fetais for $< 50.000/mm^3$ ou a cordocentese não tiver sido realizada.

Ambos os esquemas de tratamento foram efetivos para elevar as plaquetas fetais, com omissão da cordocentese no início da gravidez.

Tratamento pós-natal na trombocitopenia aloimune fetal-neonatal

O tratamento é feito com concentrado de plaquetas compatíveis antígeno negativas.⁽³⁾ Não há consenso universal para o limite da contagem de plaquetas para iniciar o tratamento: para neonatos pré-termo 10.000 a $50.000/mm^3$ e para aqueles de termo 5.000 a $10.000/mm^3$. O tratamento com IGIV também tem sido relatado.

REFERÊNCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No 166. Obstet Gynecol 2016; 128: e43.
2. Portugal RD, Montenegro CAB. Capítulo 50: Doenças Hematológicas. In Montenegro CAB, Rezende-Filho J, Rezende Obstetrícia, 13a ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2017, p. 521.
3. Symington A, Paes B. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: harvesting and evidence to develop a clinical approach to management. Am J Perinatol 2011; 28: 137.
4. Berkowitz RL, Bussel JB, McFarland JG. Alloimmune thrombocytopenia state of art 2006. Am J Obstet Gynecol 2006;195: 907.
5. Pacheco LD, Berkowitz RL, Moise KJ, Bussel JB, McFarland JG, Saade GR. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. A management algorithm based on risk stratification. Obstet Gynecol 2011; 118: 1157.
6. Society for Maternal-Fetal Medicine, Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berguella V. Fetal blood sampling. SMFM Clinical Guideline. Am J Obstet Gynecol 2013; 209:170.
7. Wienzek-Lischka S, Krautwurst A, Frohner V, et al. Noninvasive fetal genotyping of human platelet antigen-1a using targeted massively parallel sequencing. Transfusion 2015; 55: 1538.
8. Lakkaraja M, Berkowitz RL, Vinograd CA, et al. Omission of fetal sampling in treatment of subsequent pregnancies in fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 471.