

Tratamento de Púrpura Trombocitopênica Imune Refratária a Corticoterapia em gestantes: Uma revisão de literatura

Immune Thrombocytopenic Purpura Refractory to Corticosteroid Therapy in pregnant women: A literature review

Púrpura Trombocitopénica Inmunitaria Refractaria al tratamiento con Corticosteroides en mujeres embarazadas: Revisión de la literatura

Recebido: 12/01/2025 | Revisado: 17/01/2025 | Aceitado: 17/01/2025 | Publicado: 21/01/2025

Sara Kaizer Galo Perusso

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3866-5352>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: sarakaizer@icloud.com

Manoel Barboza Cordeiro dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5835-4691>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: manoelcordeiro@hotmail.com

Danielle Cristine Belisario Scarpin Holsbach

ORCID: <https://orcid.org/000-0003-2531-0358>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: dani.scarpin@hotmail.com

Resumo

Introdução: A Púrpura Trombocitopênica Imune é definida como contagem de plaquetas abaixo de $100 \times 10^9/L$ marcada por sinais de sangramento espontâneo. É uma patologia frequentemente observada em gestantes. A fisiopatologia é uma reação de autoanticorpos que se ligam às proteínas da membrana das plaquetas. O diagnóstico é realizado por exclusão e confirmado pela resposta a terapêutica. Apresenta-se como um desafio durante o pré-natal e as diretrizes atuais apresentam protocolos de tratamento baseados em opiniões de especialistas e resultados de estudos retrospectivos. **Método:** Revisão narrativa de literatura com base nas plataformas de dados: Scielo e PubMed. Critérios de inclusão e exclusão foram aplicados, totalizando 34 artigos aqui discutidos. **Resultados e Discussão:** O manejo da Púrpura Trombocitopênica Imune é bastante complexo, contando com corticoides orais e imunoglobulinas como primeira linha. Pacientes que refratários ao tratamento de primeira linha podem fazer uso de agonistas do receptor de TPO, o qual tem apresentado bons resultados em relatos de casos, estudos retrospectivos e estudo experimental em animais publicados. A esplenectomia também é uma opção terapêutica de segunda linha, porém, apresenta maiores riscos quando realizadas em gestantes. **Conclusão:** A Púrpura Trombocitopênica Imune pode apresentar resistência a primeira linha de tratamento e protocolos de tratamento para gestantes resistentes são escassos. Dentre as opções terapêuticas de segunda linha, destacam-se o uso de Agonistas do Receptor de Trombopoietina e menos recomendado, a esplenectomia. Ensaios clínicos com terapias de segunda linha e protocolos de tratamento para gestantes resistentes a corticosteroides são recomendados.

Palavras-chave: Púrpura trombocitopênica idiopática; Gestação; Trombocitopenia.

Abstract

Introduction: Immune Thrombocytopenic Purpura is defined as a platelet count below $100 \times 10^9/L$ marked by signs of spontaneous bleeding. It is a pathology frequently observed in pregnant women. The pathophysiology is a reaction of autoantibodies that bind to platelet membrane proteins. The diagnosis is made by exclusion and confirmed by the response to therapy. It presents as a challenge during prenatal care and current guidelines present treatment protocols based on expert opinions and results of retrospective studies. **Method:** Narrative review of literature based on the data platforms: Scielo and PubMed. Inclusion and exclusion criteria were applied, totaling 34 articles discussed here. **Results and Discussion:** The management of Immune Thrombocytopenic Purpura is quite complex, with oral corticosteroids and immunoglobulins as the first line. Patients who are refractory to first-line treatment may use TPO receptor agonists, which have shown good results in published case reports, retrospective studies, and experimental studies in animals. Splenectomy is also a second-line therapeutic option but presents greater risks when performed in pregnant women. **Conclusion:** Immune Thrombocytopenic Purpura may present resistance to first-line treatment, and treatment protocols for resistant pregnant women are scarce. Among the second-line therapeutic options, the use of

Thrombopoietin Receptor Agonists stands out, and the less recommended, splenectomy. Clinical trials with second-line therapies and treatment protocols for corticosteroid-resistant pregnant women are recommended.

Keywords: Idiopathic thrombocytopenic purpura; Pregnancy; Thrombocytopenia.

Resumen

Introducción: La púrpura trombocitopénica inmunitaria se define como un recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$ acompañado de signos de sangrado espontáneo. Es una patología frecuentemente observada en mujeres embarazadas. La fisiopatología es una reacción de autoanticuerpos que se unen a las proteínas de la membrana plaquetaria. El diagnóstico se realiza por exclusión y se confirma por la respuesta al tratamiento. Presenta un desafío durante la atención prenatal y las guías actuales presentan protocolos de tratamiento basados en opiniones de expertos y resultados de estudios retrospectivos. **Método:** Revisión narrativa de la literatura basada en plataformas de datos: Scielo y PubMed. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, totalizando 34 artículos aquí analizados. **Resultados y Discusión:** El manejo de la Púrpura Trombocitopénica Inmune es bastante complejo, siendo los corticoides orales e inmunoglobulinas la primera línea. Los pacientes refractarios al tratamiento de primera línea pueden utilizar agonistas del receptor TPO, que han demostrado buenos resultados en informes de casos publicados, estudios retrospectivos y estudios experimentales en animales. La esplenectomía también es una opción terapéutica de segunda línea, sin embargo presenta mayores riesgos cuando se realiza en mujeres embarazadas. **Conclusión:** La púrpura trombocitopénica inmune puede presentar resistencia a la primera línea de tratamiento y los protocolos de tratamiento para embarazadas resistentes son escasos. Entre las opciones terapéuticas de segunda línea destacan el uso de Agonistas del Receptor de Trombopoyetina y, menos recomendada, la esplenectomía. Se recomiendan ensayos clínicos con terapias de segunda línea y protocolos de tratamiento para mujeres embarazadas resistentes a los corticosteroides.

Palabras clave: Púrpura trombocitopénica idiopática; Gestación; Trombocitopenia.

1. Introdução

A Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) é geralmente definida como contagem de plaquetas abaixo de $100 \times 10^9/L$ marcada por sinais de sangramento espontâneo (Zhang, et al., 2024). Embora a definição varie entre os estudos, é uma situação relativamente comum em gestantes com trombocitopenia (Yu et al., 2023). O desenvolvimento de trombocitopenia grave (contagem de plaquetas $< 20 \times 10^9/L$) aumenta o risco de hemorragia essencial, hemorragia pós-parto e descolamento prematuro de placenta (Batra, et al., 2005).

A incidência de PTI nos adultos é de 5-10/100.000, enquanto entre as mulheres grávidas a incidência aumenta para 10-100/100.000 (Liu, et al., 2019). Durante o pré-natal a PTI é frequentemente observada, em 7% a 12% das pacientes e pode resultar de uma variedade de condições fisiológicas ou patológicas, várias das quais são exclusivas da gravidez (Patras, et al., 2020). A fisiopatologia da doença é uma reação de autoanticorpos que se ligam às proteínas da membrana das plaquetas, como os complexos GPIIb-IIIa, GPIb-IX e GPIa-IIa. Tais autoanticorpos promovem a sensibilização e subsequente fagocitose das plaquetas pelos macrófagos, principalmente no baço (Perusso & Santos, 2017). O diagnóstico é realizado por exclusão, descartando outras causas de trombocitopenia, e é confirmado pela presença de autoanticorpos plaquetários e pela resposta terapêutica (Pishko & Marshall, 2022).

O tratamento de pacientes com PTI durante a gravidez é normalmente iniciado quando a contagem de plaquetas cai para resultados abaixo de $20-30 \times 10^9/L$. As opções medicamentosas mais amplamente aceitas para gestantes são a Prednisona e Imunoglobulina intravenosa, porém, ambas podem ser menos eficazes durante o período gestacional (Sun, et al., 2016). Os efeitos colaterais destas medicações são exacerbação dos problemas que já são passíveis de ocorrência no período gestacional como hiperglicemia, retenção de líquidos e hipertensão, além de outros sintomas como cefaleia, sobrecarga volêmica, febre e mialgia (Neunert, et al., 2019; Provan, et al., 2019). Mais raramente, pode ocorrer hemorragia intracraniana fetal, no entanto, como esta última é uma condição muito rara, decisões de tratamento durante a gravidez são quase inteiramente baseadas nas necessidades da mãe (Bussel, et al., 2023; Putbrese & Kennedy, 2017).

Estudos de coorte retrospectivos sugerem que a gestação em mulheres portadoras de PTI pode estar ligada à diminuição da contagem de plaquetas, exigindo o início do tratamento ou modificação terapêutica em cerca de 15 a 30% das

pacientes (Fujita, et al., 2010; Guillet et al., 2023). No entanto, a falta de um grupo controle comparativo apropriado de PTI em não gestantes, e a relevância clínica da diminuição da contagem de plaquetas é incerta (Care, et al., 2018; Loustau, et al., 2014).

A PTI é um desafio durante o pré-natal, tanto para a gestante quanto para o feto. As diretrizes atuais apresentam protocolos de tratamento baseados, principalmente, em opinião de especialistas e no resultado de estudos retrospectivos. O principal objetivo deste estudo é discutir opções terapêuticas para gestantes com PTI refratária ao uso de corticoterapia.

2. Metodologia

Este estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura, na qual a metodologia utilizada foi uma pesquisa bibliográfica fundamentada em um método evidência e síntese, o desenho foi baseado em recomendações científicas, adotando tal sequência de procedimentos: definição da problemática, proposta de revisão, preparação do texto, identificação de origem textual e escopo (Koche, 2011).

A pergunta orientadora foi: “Quais são as opções terapêuticas disponíveis para PTI em gestantes refratárias ao uso de corticoterapia?”. Os termos usados para pesquisar artigos foram selecionados da lista de Descritores de Ciências da Saúde (DeCS, 2025), selecionando o seguinte: “*Púrpura Trombocitopênica Idiopática*”, “*Gestação*” e “*Trombocitopenia*”. Foram elaboradas estratégias de pesquisas diversas, sendo elas: com o apoio de um bibliotecário, revisando as especificidades dos bancos de dados e usando operadores lógicos para a combinação dos termos usados na pesquisa dos artigos.

As fontes foram os bancos de dados eletrônicos: *Scientific Electronic Library (Scielo)* e *Medical Literature Library of Medicine (PubMed)*. Os critérios de seleção foram: artigo completo disponível para acesso eletrônico, artigo científico publicado nos periódicos indexados citados, escritos em português, espanhol ou inglês, e artigos que responderam claramente à pergunta orientadora. Foram excluídos artigos que não contemplassem um dos três idiomas de escolha, artigos incompletos, teses e cartas ao editor. No total 34 artigos compuseram o *corpus analiticus* desta revisão bibliográfica.

3. Resultados e Discussão

O manejo da PTI na gravidez é bastante complexo, e para alcançar o efeito terapêutico ideal requer a colaboração de obstetras, hematologistas e neonatologistas. As opções de tratamento primário para PTI no período gestacional são semelhantes às dos pacientes adultos com PTI. Os corticoides orais e as imunoglobulinas são as opções terapêuticas de primeira linha para gestantes (ACOG Practice Bulletin, 2019). Mas as opções são limitadas se as pacientes não responderem ao tratamento (Liu, et al., 2019).

No primeiro trimestre, a PTI apresenta-se de forma mais amena, mas tende a piorar com o decorrer da gestação. Os medicamentos usados contam com Prednisona, Rituximab, Azatioprina e imunoglobulinas e visam um alvo plaquetário maior que $20\text{-}30 \times 10^9/\text{L}$ (Bussel & Knightly, 2024).

Os corticoesteroides e imunoglobulinas têm sido usados separadamente, bem como em sinergia com o sucesso. A prednisona é segura par uso na gravidez com dosagem diária a partir de 10-20 mg e titulada para efeito (Patras, et al., 2020). É importante pesar os benefícios da melhora da contagem de plaquetas com consequências da hiperglicemia materna e fetal. A imunoglobulina é apropriada quando a resposta aos esteroides é subótima ou quando os efeitos colaterais superam os benefícios do tratamento. É aceitável dar 0,4g/kg diariamente por 2 a 5 dias. No entanto, foram relatadas respostas transitórias em pacientes com contagem persistente de plaquetas menor que $20 \times 10^9/\text{L}$ (Kerr, et al., 2014).

Pacientes fora do período gestacional contam com diversas opções terapêuticas: agonistas do receptor de TPO, Rituximab e esplenectomia. No entanto, devido aos efeitos teratogênicos definitivos, o Danazol, a Vincristina, o Micofenolato

de Mofetil e a Ciclofosfamida não são usados na população gestacional. O Rituximab pode resultar em disfunção de células B em recém-nascidos no primeiro ano de nascimento, sendo proscrito para gestantes (Mandal, et al., 2014).

Quando as pacientes com PTI crônica grave não respondem aos tratamentos de primeira linha e a esplenectomia não é preferível, os agonistas do receptor de TPO representam uma opção terapêutica viável de segunda linha. Eles funcionam aumentando a produção endógena de plaquetas. Romiplostim (Nplate, Amgen) e Eltrombopag (Revolade, Novartis) são agonistas do receptor de TPO aprovados pela FOOD and Drug Administration para pacientes com PTI. Ambos os agentes aumentam o nível de plaquetas com pacientes com PTI e voluntários saudáveis (Al-Samkari & Kuter, 2019). A literatura obstétrica tem informações escassas na forma de relatos de casos sobre o uso de Romiplostim durante a gravidez. Uma faixa de dose de 2 a 6 µg/kg por semana foi relatada (Chua, et al., 2020).

O Romiplostim é geralmente bem tolerado e os efeitos colaterais são principalmente leves a moderados. Os efeitos colaterais conhecidos incluem cefaleia, tontura, insônia, erupções cutâneas, dor abdominal, diarreia, mialgia e artralgia. Não se sabe se o Romiplostim atravessa a placenta. Estudos controlados desse medicamento em gestantes ainda não estão disponíveis, no entanto, o fabricante afirma que o medicamento pode ser indicado quando os benefícios superam os riscos (Amgen Inc Nplate, 2008).

Patras, et al., (2020) relataram um caso de uma gestante, 34 anos, com hipertensão crônica e PTI crônica com contagem de plaquetas de $37 \times 10^9/L$ na idade gestacional de 24 semanas de gestação. Depois de não conseguir responder as terapias de primeira linha, ela foi tratada com sucesso com um teste do agonista do receptor de trombopoietina, Romiplostim 2 µg/kg.

Os agonistas do receptor de TPO, incluindo o Romiplostim e Eltrombopag, são recomendados para PTI refratário, porém, há evidências limitadas do uso destes durante o período gestacional, e alguns relatórios publicados indicam proibição do uso neste período. Porém, estudos prévios consideram que o uso de agonistas do receptor de TPO durante a gravidez podem aumentar as taxas de resposta da terapia plaquetária ineficaz e reduzir o risco de sangramentos (Ferreira, et al., 2018).

Em uma revisão de casos de gravidez com exposição ao Romiplostim do Amgen PSP, Bussel, et al., (2023) acreditam que o Romiplostim deve ser usado durante a gravidez como tratamento para PTI materna somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto. Os autores afirmam que não há evidências disponíveis para informar sobre os efeitos do Romiplostim na amamentação. Informações adicionais sobre a eficácia do medicamento no estado gravídico seriam benéficas, assim como saber se há algum efeito do Romiplostim administrado para aumentar a contagem plaquetária fetal, dada a expectativa de passagem transplacentária do peptídeo. No entanto, tal revisão não revelou nenhuma preocupação de segurança nova ou específica para mães, fetos ou bebês.

Ferreira, et al., (2018) publicaram um relato de caso de uma paciente nulípara de 33 anos com histórico de PTI crônica, que deu entrada no departamento de emergência com petéquias, epistaxe, hematomas, derrames conjuntivais e contagem plaquetária de $3 \times 10^9/L$ com 25 semanas de gestação. A gravidez não apresentava intercorrências até o momento. Tal paciente não respondia a uma escalada terapêutica de corticosteroides, azatioprina e imunoglobulina intravenosa, assim, o Eltrombopag foi iniciado e a melhora analítica e clínica foi alcançada. O trabalho de parto foi induzido às 37 semanas devido à pré-eclâmpsia, culminando em parto vaginal. O bebê nasceu saudável e o binômio apresentaram contagens normais de plaquetas e permaneceram clinicamente estáveis através do acompanhamento.

Para PTI refratário, os agonistas do receptor de TPO são recomendados (Bussel, et al., 2015; Ramakrishna, et al., 2015). Porém, o número de estudos que investigaram o uso de agonistas do receptor de TPO durante a gestação são escassos. Em casos em que o número de plaquetas se mantém baixos após o uso de vários tratamentos medicamentosos, o uso de agonistas do receptor de TPO são encorajados. Embora os dados sobre este tratamento durante a gravidez sejam

principalmente limitados a relatórios individuais, os estudos demonstraram que a terapêutica é segura e eficaz entre esses casos (Purushothaman, et al., 2016; Suzuki, et al., 2018).

Liu, et al., (2019) realizaram um estudo experimental em camundongos selvagens fêmeas que foram acasaladas com camundongos machos da mesma espécie. Os autores estabeleceram um modelo murino de PTI na gravidez e trataram com diferentes doses de agonistas do receptor de TPO por 14 dias consecutivos. As condições de saúde das mães e filhotes foram avaliadas em relação a teratologia e a contagem de plaquetas. Os pesquisadores afirmaram que estudos recentes relataram que, além do papel direto na estimulação da produção de plaquetas a partir de megacariócitos, os agonistas do receptor de TPO demonstraram efeitos adicionais na regulação imunológica. Os resultados mostraram aumento efetivo na contagem de plaquetas nos modelos de camundongos e que as células T reguladoras em células T esplênicas CD4⁺ em camundongos modelo tratados com agonistas do receptor de TPO foi estatisticamente menor do que o controle. Assim, o medicamento pode ser uma opção segura e eficaz para o tratamento de pessoas grávidas com PTI.

Kong, et al., (2017) realizaram um estudo multicêntrico, aberto e de braço único com o objetivo de determinar a segurança e a eficácia dos agonistas do receptor de TPO em pacientes com PTI resistente a corticosteroides na gravidez. O estudo contou com a participação de 8 hospitais chineses. Os pesquisadores relataram que 23 de 31 (74,2%) pacientes grávidas apresentaram respostas positivas ao tratamento, com 10 atingindo respostas completas (plaquetas > 100x10⁹/L). Tais estudos sugerem que os agonistas do receptor de TPO podem efetivamente aumentar a contagem de plaquetas e reduzir a ocorrência de eventos hemorrágicos.

Yu; Miao e Qian (2023), revisaram retrospectivamente 4 casos de gestantes portadoras de PTI que foram tratadas com agonistas do receptor de TPO. Dos 4 casos, os autores afirmam que 2 (50%) responderam ao tratamento e que nenhum evento adverso foi observado nos recém-nascidos. Assim, indicam que o tratamento com agonistas do receptor de TPO é seguro para pacientes gestantes com PTI refratária e que a injeção subcutânea é um método de entrega conveniente que não leva a eventos adversos.

Binder, et al., (2019) relataram o caso de uma gestante, 16 anos, com uma forma grave aguda de PTI que não responde ao tratamento com corticosteroides que sofreu declínio crítico duas vezes de plaquetas até 1x10⁹ e repetidamente foi necessário lançar mão da aplicação de imunoglobulina e Azatioprina. A gravidez foi mantida e a RN nasceu com 32 semanas e 4 dias de idade gestacional, com Apgar 10-10-10.

Para o tratamento de segunda linha da PTI na gravidez, a esplenectomia foi descrita, embora não seja comumente realizada e possa acarretar um risco aumentado quando realizada em gestantes, até o final do segundo trimestre (Bleau, et al., 2017; Mahey, et al., 2013).

Mahey, et al., (2013) relataram dois casos de esplenectomia durante a gravidez devido a PTI refratária. Em uma paciente o procedimento foi realizado às 24 semanas, e no segundo paciente foi realizado durante a cesariana. Os autores afirmam que a esplenectomia como uma opção de segunda linha em casos de PTI grave refratária na gravidez é discutida.

Bleau, et al., (2017) realizaram um estudo de coorte correspondente utilizando o banco de dados de Amostras de Internação Nacional de 2003 a 2011. Comparando os riscos de morbidade e mortalidade entre mulheres grávidas e não grávidas durante a esplenectomia. Os autores afirmam que se deve ter cuidado ao realizar a esplenectomia durante a gestação, pois o risco de complicações e mortalidade pode aumentar.

Os anticorpos IgG antiplaquetários presentes nas gestantes portadoras de PTI podem atravessar a placenta e podem induzir trombocitopenia fetal. Na maioria das mulheres, não há indicação para avaliar a contagem de plaquetas fetais durante a gravidez. O modo de parto é determinado por considerações obstétricas (Suknik-Halevy et al., 2018).

4. Conclusão

A PTI é uma condição comum em gestantes e que pode apresentar resistência a primeira linha de tratamento. Protocolos de tratamento para gestantes com PTI resistente são escassos.

Dentre as opções terapêutica de segunda linha destacam-se o uso de Agonistas do Receptor de Trombopoietina, os quais, em estudos retrospectivos e relatos de casos apresentaram boas respostas maternas e fetais.

A esplenectomia é uma opção terapêutica disponível, mas que apresenta maiores riscos no período gestacional, devendo assim, ser preferencialmente evitada.

Ensaio clínico com terapias de segunda linha são encorajados, assim como protocolos de tratamento para as gestantes resistentes a corticosteroides.

Referências

- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. (2019). *Obstetrics and gynecology*, 133(1), 1. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>
- Al-Samkari, H., & Kuter, D. J. (2019). Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Therapeutic advances in hematology*, 10, 2040620719841735. <https://doi.org/10.1177/2040620719841735>
- Amgen Inc Nplate (romiplostim) [informações de prescrição. (2008). Thousand Oaks: Califórnia: Amgen Inc.
- Batra, A., Agarwal, S., Dewan, R., & Minocha, B. (2005). Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Journal of the Indian Medical Association*, 103(10), 545–546.
- Binder, T., Bielek, J., Srbová, A., Procházková, D., Vašková, A., Fadi, F., & Pánek, M. (2019). Acute immune thrombocytopenic purpura in pregnant adolescent. Těžká akutní forma imunitní trombocytopenické purpury u nezletilé těhotné. *Ceska gynekologie*, 84(6), 443–449.
- Bleau, N., Czuzoj-Shulman, N., Spence, A. R., & Abenhaim, H. A. (2017). Safety of splenectomy during pregnancy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 30(14), 1671–1675. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1222365>
- Bussel, J. B., Hsieh, L., Buchanan, G. R., Stine, K., Kalpathi, R., Gnarr, D. J., Ho, R. H., Nie, K., & Eisen, M. (2015). Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatric blood & cancer*, 62(2), 208–213. <https://doi.org/10.1002/pbc.25136>
- Bussel, J. B., Cooper, N., Lawrence, T., Michel, M., Vander Haar, E., Wang, K., Wang, H., & Saad, H. (2023). Romiplostim use in pregnant women with immune thrombocytopenia. *American journal of hematology*, 98(1), 31–40. <https://doi.org/10.1002/ajh.26743>
- Bussel, J. B., & Knightly, K. A. (2024). Immune thrombocytopenia (ITP) in pregnancy. *British journal of haematology*, 204(4), 1176–1177. <https://doi.org/10.1111/bjh.19230>
- Care, A., Pavord, S., Knight, M., & Alfirevic, Z. (2018). Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 125(5), 604–612. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14697>
- Chua, S. J., Morton, M. R., Svigos, J., Ross, D. M., & Kane, S. (2020). Use of romiplostim in pregnancy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura: Two case reports with maternal and fetal outcomes and literature review. *Obstetric medicine*, 13(1), 45–50. <https://doi.org/10.1177/1753495X18773960>
- DeCS 2024. (2024). São Paulo: BIREME / PAHO / WHO. <https://decs.bvsalud.org/en/>
- Ferreira, I. J. M. C. F., Sousa, F., Vasco, E. M., Areia, A. L. F. A., Moura, J. P. A. S., Carda, J., & Ribeiro, L. (2018). Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with Eltrombopag - A case report. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 47(8), 405–408. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.06.010>
- Fujita, A., Sakai, R., Matsuura, S., Yamamoto, W., Ohshima, R., Kuwabara, H., Okuda, M., Takahashi, T., Ishigatsubo, Y., & Fujisawa, S. (2010). A retrospective analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center study. *International journal of hematology*, 92(3), 463–467. <https://doi.org/10.1007/s12185-010-0684-8>
- Guillet, S., Loustau, V., Boutin, E., Zarour, A., Comont, T., Souchaud-Debouverie, O., Costedoat Chalumeau, N., Pan-Petes, B., Gobert, D., Cheze, S., Viallard, J. F., Morin, A. S., Sauvetre, G., Cliquennois, M., Royer, B., Masseau, A., Terriou, L., Fieschi, C., Lambotte, O., Girault, S., ... Godeau, B. (2023). Immune thrombocytopenia and pregnancy: an exposed/nonexposed cohort study. *Blood*, 141(1), 11–21. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017277>
- Koche, J.C. (2011). Fundamentos de metodologia científica. Petrópolis: Vozes.
- Kong, Z., Qin, P., Xiao, S., Zhou, H., Li, H., Yang, R., Liu, X., Luo, J., Li, Z., Ji, G., Cui, Z., Bai, Y., Wu, Y., Shao, L., Peng, J., Ma, J., & Hou, M. (2017). A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*, 130(9), 1097–1103. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-761262>

- Liu, Y., Wang, R., Han, P., Zhao, Y., Li, G., Li, G., Nie, M., Wang, L., Chen, J., Liu, X., & Hou, M. (2019). Effect of recombinant human thrombopoietin on immune thrombocytopenia in pregnancy in a murine model. *International immunopharmacology*, 67, 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.032>
- Loustau, V., Debouverie, O., Canoui-Poitaine, F., Baili, L., Khellaf, M., Touboul, C., Languille, L., Loustau, M., Bierling, P., Haddad, B., Godeau, B., Pourrat, O., & Michel, M. (2014). Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *British journal of haematology*, 166(6), 929–935. <https://doi.org/10.1111/bjh.12976>
- Mandal, P. K., Dolai, T. K., Bagchi, B., Ghosh, M. K., Bose, S., & Bhattacharyya, M. (2014). B cell suppression in newborn following treatment of pregnant diffuse large B-cell lymphoma patient with rituximab containing regimen. *Indian journal of pediatrics*, 81(10), 1092–1094. <https://doi.org/10.1007/s12098-013-1336-9>
- Mahey, R., Kaur, S. D., Chumber, S., Kriplani, A., & Bhatla, N. (2013). Splenectomy during pregnancy: treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura. *BMJ case reports*, 2013, bcr2013201778. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201778>
- Neunert, C., Terrell, D. R., Arnold, D. M., Buchanan, G., Cines, D. B., Cooper, N., Cuker, A., Despotovic, J. M., George, J. N., Grace, R. F., Kühne, T., Kuter, D. J., Lim, W., McCrae, K. R., Pruitt, B., Shimanek, H., & Vesely, S. K. (2019). American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood advances*, 3(23), 3829–3866. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
- Patras, A., Figueroa, R., Singh, A. P., & Madan, I. (2020). Romiplostim for management of refractory immune thrombocytopenic purpura in the immediate postpartum period. *BMJ case reports*, 13(5), e234335. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-234335>
- Perusso, S.K.G. & Santos, M.B.C. (2017). Prenatal Management of a Pregnant Woman with Corticosteroid-Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura. *PECIBES*; 2, 30-40.
- Pishko, A. M., & Marshall, A. L. (2022). Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2022(1), 303–311. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000375>
- Provan, D., Arnold, D. M., Bussel, J. B., Chong, B. H., Cooper, N., Gernsheimer, T., Ghanima, W., Godeau, B., González-López, T. J., Grainger, J., Hou, M., Kruse, C., McDonald, V., Michel, M., Newland, A. C., Pavord, S., Rodeghiero, F., Scully, M., Tomiyama, Y., Wong, R. S., ... Kuter, D. J. (2019). Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*, 3(22), 3780–3817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>
- Putbrese, B., & Kennedy, A. (2017). Findings and differential diagnosis of fetal intracranial haemorrhage and fetal ischaemic brain injury: what is the role of fetal MRI?. *The British journal of radiology*, 90(1070), 20160253. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160253>
- Purushothaman, J., Puthumana, K. J., Kumar, A., Innah, S. J., & Gilvaz, S. (2016). A case of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy managed with eltrombopag. *Asian journal of transfusion science*, 10(2), 155–158. <https://doi.org/10.4103/0973-6247.177204>
- Ramakrishna, R., Rehman, A., Ramakrishna, S., Alexander, W., & Yeo, W. W. (2015). Use of romiplostim in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during perioperative period. *Internal medicine journal*, 45(7), 718–724. <https://doi.org/10.1111/imj.12794>
- Sun, D., Shehata, N., Ye, X. Y., Gregorovich, S., De France, B., Arnold, D. M., Shah, P. S., & Malinowski, A. K. (2016). Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*, 128(10), 1329–1335. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-710285>
- Sukenik-Halevy, R., Ellis, M. H., & Fejgin, M. D. (2008). Management of immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*, 63(3), 182–188. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e318164013c>
- Suzuki, N., Hiraga, J., Hariyama, Y., Takagi, Y., Ohashi, H., Kishigami, Y., Oguchi, H., & Kagami, Y. (2018). A low birth weight infant with no malformations delivered by a primary immune thrombocytopenia patient treated with eltrombopag. *International journal of hematology*, 108(1), 109–111. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2383-1>
- Yu, J., Miao, P., & Qian, S. (2023). Application of recombinant human thrombopoietin in pregnant women with immune thrombocytopenia: a single-center experience of four patients and literature review. *The Journal of international medical research*, 51(8), 3000605231187950. <https://doi.org/10.1177/03000605231187950>
- Zhang, H., Shi, L., Shang, H., & Yang, H. (2024). Immune Thrombocytopenic Purpura and Maternal and Neonatal Outcomes During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 92(5), e70008. <https://doi.org/10.1111/aji.70008>