

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ALINE RODRIGUES DE BARROS

MARIA CLARA LEITE DOS SANTOS

MARIA LETÍCIA MARINHO DA SILVA

**PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA:
IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL
PRECOCE**

RECIFE/2022

ALINE RODRIGUES DE BARROS

MARIA CLARA LEITE DOS SANTOS

MARIA LETÍCIA MARINHO DA SILVA

**PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA: IMPORTÂNCIA DO
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL PRECOCE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Professor Orientador: Dr. Luiz da Silva Maia Neto.

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

B277p Barros, Aline Rodrigues de
Púrpura trombocitopênica trombótica: importância do diagnóstico
laboratorial precoce / Aline Rodrigues de Barros, Maria Clara Leite dos
Santos, Maria Letícia Marinho da Silva. Recife: O Autor, 2022.

43 p.

Orientador(a): Dr. Luiz da Silva Maia Neto.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2022.

Inclui Referências.

1. Púrpura Trombocitopênica Trombótica. 2. ADAMTS13. 3.
Microangiopatia trombótica. 4. Diagnóstico. I. Santos, Maria Clara Leite
dos. II. Silva, Maria Letícia Marinho da. III. Centro Universitário Brasileiro
- UNIBRA. IV. Título.

CDU: 616-071

Dedicamos esse trabalho às nossas famílias.

AGRADECIMENTOS

Aline: À Deus, pela minha vida e por me ajudar a ter trilhado o caminho acadêmico e chegar onde me encontro hoje com saúde emocional e capacidade de exercer minha profissão. À minha família, meus pais, irmãs e namorado, pelo incentivo à continuar e persistir mesmo em momentos difíceis. Aos professores e profissionais que fizeram parte da minha vida acadêmica e que me ajudaram através da experiência e ensinamentos para minha formação profissional.

Maria Clara: Agradeço profundamente à minha mãe Ubanita pelo apoio, carinho e amor incondicionais, e por todos os sacrifícios feitos que me fizeram chegar até aqui. Agradeço também à minha irmã Valesca por todos os conselhos cedidos para a realização desse trabalho, e ao meu namorado Igor por todo o estímulo, paciência e compreensão durante essa etapa. E aos meus amigos que, direta ou indiretamente, participaram da minha vida acadêmica.

Maria Letícia: Agradeço primeiramente a Deus por sempre me conceder forças para continuar e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados nessa etapa. À toda minha família, em especial aos meus pais, meu irmão e meu namorado por todo incentivo e paciência. E aos meus amigos que assim como minha família contribuíram de maneira excepcional em toda minha trajetória.

Agradecemos também a instituição e ao nosso orientador Luiz da Silva Maia Neto por toda disponibilidade e dedicação com o nosso projeto.

“Grandeza em pequenos começos.”
(Francis Drake)

RESUMO

O trabalho em questão visa destacar a importância do diagnóstico laboratorial precoce da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) visando o o melhor prognóstico do paciente e retardar ou evitar danos mais graves. Foi utilizado como metodologia o método hipotético dedutivo junto a uma abordagem quali-quantitativa , realizada através de uma pesquisa bibliográfica tendo como base artigos científicos. A deficiência da metaloprotease ADAMTS13 junto à formação inadequada de multímeros de fatores de von willebrand (FVW) são responsáveis pelo desenvolvimento da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), uma síndrome que se enquadra no grupo das microangiopatias trombóticas. A PTT é dividida em dois tipos: a PTT adquirida e congênita. As manifestações clínicas desta doença se dão por meio do acúmulo de trombos ricos em FVW e plaquetas na microcirculação, causando trombocitopenia grave, anemia, sintomas como dor de cabeça, confusão mental, palidez, fadiga, hematomas e petéquias pelo corpo. É importante atentar-se aos sintomas do paciente para um diagnóstico e tratamento precoces, principalmente para evitar danos mais graves a órgãos como coração, sistema nervoso central e rins. O diagnóstico da PTT se caracteriza inicialmente pelo exame clínico e posteriormente exames laboratoriais complementares, sendo os principais a dosagem dos níveis de ADAMTS13 e o hemograma que possibilita informações cruciais referentes a quantidade de plaquetas e alterações na série vermelha que reflete o resultado da hemólise intravascular disseminada. Os resultados comparam as opções de tratamentos mais conhecidos e vistos na literatura para tratar e aumentar as chances de sobrevivência dos pacientes são inicialmente a plasmaférese, medicamentos à base de anticorpos monoclonais e uso de corticoides. Vale ressaltar que o tratamento adequado é estabelecido pelo médico e deve ser individualizado e observado com cautela a resposta de cada paciente, para a escolha adequada. Diante disso conclui-se que a dosagem da ADAMTS13 e o diagnóstico laboratorial precoce da PTT de fato demonstram grande valor e destaque no internamento e prognóstico do paciente. Os danos graves podem ser evitados com a admissão rápida do paciente para iniciar o tratamento.

Palavras-chave: Púrpura Trombocitopênica Trombótica. ADAMTS13. Microangiopatia trombótica. Diagnóstico.

ABSTRACT

The work in question aims to highlight the importance of early laboratory diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in order to improve the patient's prognosis and delay or avoid more serious damage. The deductive hypothetical method was used as a methodology along with a quali-quantitative approach, carried out through a bibliographical research based on scientific articles. The ADAMTS13 metalloprotease deficiency together with the inadequate formation of von willebrand factors (VWF) multimers are responsible for the development of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), a syndrome that fits into the group of thrombotic microangiopathies. TTP is divided into two types: acquired and congenital TTP. The clinical manifestations of this disease occur through the accumulation of thrombi rich in VWF and platelets in the microcirculation, causing severe thrombocytopenia, anemia, symptoms such as headache, mental confusion, pallor, fatigue, bruises and petechiae throughout the body. It is important to pay attention to the patient's symptoms for early diagnosis and treatment, especially to avoid more serious damage to organs such as the heart, central nervous system and kidneys. The diagnosis of TTP is initially characterized by clinical examination and later complementary laboratory tests, the main ones being the dosage of ADAMTS13 levels and the blood count, which provides crucial information regarding the amount of platelets and changes in the red series that reflect the result of disseminated intravascular hemolysis . The results compare the best known treatment options and seen in the literature to treat and increase the chances of survival of patients are initially plasmapheresis, drugs based on monoclonal antibodies and use of corticosteroids. It is worth mentioning that the appropriate treatment is established by the physician and must be individualized and each patient's response must be carefully observed, for the appropriate choice. Therefore, it is concluded that the dosage of ADAMTS13 and the early laboratory diagnosis of TTP in fact demonstrate great value and prominence in the hospitalization and prognosis of the patient. Severe damage can be avoided by quickly admitting the patient to start treatment.

KeyWords: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. ADAMTS13. Thrombotic Microangiopathies. Diagnosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Mecanismo fisiopatológico da PTT.....	13
Figura 02 - Esfregaço do sangue periférico, destacando presença de esquizócitos e policromasia	17

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 – Características e manifestações clínicas da PTT.....	15
Quadro 02 – Artigos eleitos para os resultados e discussão	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAMTS13 tipo 1, membro 13	Desintegrin and Metalloprotease with thrombospondin type 01 repeats 13
ADAMTS13r	ADAMTS13 recombinante
BT	Bilirrubina Total
FVW	Fator de Von Willebrand
HB	Hemoglobina
HIV	Human Immunodeficiency Vírus
HT	Hematócrito
LDH	Lactato Desidrogenase
MAT's	Microangiopatias Trombóticas
PDW	Platelet Distribution Width
PTT	Púrpura Trombocitopênica Trombótica
RDW	Red Cell Distribution Width
SHU	Síndrome Hemolítico-Urêmica
SNC	Sistema Nervoso Central
TP	Tempo de de Protrombina
TS	Tempo de Sangramento
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VPM	Volume Plaquetário Médio
PRES	Posterior Syndrome Encephalopathy Reversible

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1 FISIOPATOLOGIA DA PTT	15
3.1.2 Deficiência adquirida e congênita da ADAMTS 13.....	17
3.2 DIAGNÓSTICO DA PTT	18
3.2.1 Diagnóstico laboratorial.....	19
3.2.2 Diagnóstico diferencial PTT x SHU.....	21
3.2.3 Danos decorrentes da PTT.....	21
3.3 TRATAMENTOS PARA PTT ADQUIRIDA.....	22
3.3.1 Plasmaférese.....	22
3.3.2 Rituximabe.....	24
3.3.3 Caplacizumabe	25
3.4 TRATAMENTOS PARA PTT CONGÊNITA.....	25
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	27
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
REFERÊNCIAS.....	41

1 INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma síndrome rara, estimada em 5 a 10 casos para cada 1.000.000 pessoas por ano. Se caracteriza pela presença de anemia hemolítica microangiopática. Foi mencionada pela primeira vez em 1924 pelo médico Eli Moschcowitz e por isso também é denominada como síndrome de Moschcowitz. É tida uma microangiopatia trombótica por apresentar oclusão microvascular generalizada por trombos de plaquetas, o que resulta em um quadro de anemia hemolítica microangiopática causando a isquemia dos tecidos adjacentes, trombocitopenia (consumo de plaquetas), distúrbios neurológicos e sintomas que incluem grande fraqueza muscular, com aparecimento de petéquias, equimoses e isquemia de órgãos. Possui caráter adquirido ou congênito que afeta ambos os sexos sendo predominante na fase adulta acometendo duas a três vezes mais em mulheres do que homens, podendo também ocorrer em adolescentes e jovens adultos (15 — 39anos) (AZEVEDO *et al.*, 2020).

Segundo Connell (2015) A conformação inadequada dos multímeros do fator de von Willebrand (FVW) é de excepcional importância na patogênese da PTT. O FVW é uma proteína produzida por megacariócitos, células endoteliais e está em excesso no plasma que faz a intermediação da aderência de plaquetas no subendotélio e atua como molécula transportadora para o fator VIII. Os monômeros do FVW (280.000 Da) se associam por meio de ligações de dissulfeto para formar os multímeros do fator de von Willebrand, e logo depois são lançados na circulação pelas células endoteliais e acondicionados dentro dos grânulos das plaquetas e nos corpos de Weibel-Palade nas células endoteliais.

A secreção dos multímeros armazenados do FVW, de acordo com Connell (2015), ocorre com a estimulação das células endoteliais como uma “cadeia” longa que se detém na superfície das células endoteliais. Em circunstâncias normais de fluxo no sangue, o gene ADAMTS13 (do inglês, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) plasmático localizado no braço longo do cromossoma 9 (9q34) poderá unir-se aos multímeros do FVW ligados na superfície dessa célula (através do domínio A3 no monômero do FVW) e realizar a clivagem nos multímeros do FVW que normalmente estão no plasma. O desdobramento fracionário desses multímeros acontece por meio de estresse por cisalhamento aprimorando a

clivagem enzimática. Portanto, de acordo com Azevedo et al. (2020), a etiopatogenia da PTT está associada com a deficiência da enzima ADAMTS13 que é encarregado de clivar os multímeros do fator de von willebrand, acarretando coagulopatia microvascular com distúrbio plaquetário.

Sukumar, Lammle, Cataland (2021) e Stanley, Killeen, Michalski (2022) estabelecem que a PTT pode ser adquirida ou hereditária, sendo a adquirida mais usual que a hereditária, ocasionada por autoanticorpos direcionados à ADAMTS13. Estímulos como medicamentos antiplaquetários, imunossupressores, HIV, anticoncepcionais contendo estrogênio e gravidez são mais frequentemente pautados para a síntese de autoanticorpos ADAMTS13 que causam PTT adquirida. Já a forma congênita é menos recorrente de PTT sucede de mutações no ADAMTS13. A carência do funcionamento da ADAMTS13 sozinha não gera PTT clinicamente aparente. Pacientes com deficiência hereditária de ADAMTS13 perduram assintomáticos até que haja um episódio estimulante, como uma infecção ou gravidez. A PTT Idiopática/adquirida desenrola-se com periodicidade em mulheres e é iminentemente fatal sem diagnóstico clínico, laboratorial e tratamento precoces.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Destacar a importância do diagnóstico precoce para iniciar o tratamento visando o melhor prognóstico do paciente.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar tratamentos/métodos eficazes que retardam o avanço dos danos da PTT em pacientes acometidos pela síndrome;

Apresentar os resultados clínicos obtidos a partir da utilização de medicamentos em pacientes diagnosticados e em tratamento;

Analisar e comparar os resultados a partir da utilização dos medicamentos mais eficazes para remissão da PTT.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 FISIOPATOLOGIA DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA

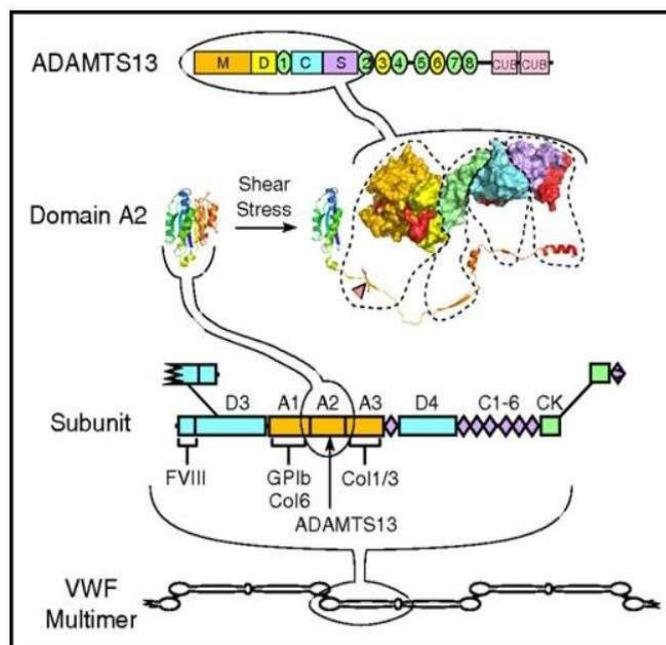
O conceito fisiopatológico atual da púrpura trombocitopênica trombótica é entendido como um estado em que existe uma deficiência grave da enzima ADAMTS13, e essa deficiência pode ser causada por anormalidades genéticas (PTT congênita) ou por autoanticorpos que afetam a função da ADAMTS13 (PTT autoimune). Quando existem gatilhos adicionais que causam tensão de cisalhamento e desdobração de fator de von Willebrand como gravidez, infecções, certos medicamentos, cirurgia ou quando estão acompanhados pela falta de ADAMTS13, todos esses meios levam à persistência de fator de von Willenbrand de alto peso molecular, gerando o acúmulo nos vasos (KNOBL, 2018).

O fator de von Willebrand (FVW) é uma grande glicoproteína multimérica no plasma que atua na mediação da adesão plaquetária a vasos lesados e ativados, e desempenha um papel crítico na hemostasia e na trombose. O FVW é sintetizado apenas em megacariócitos e células endoteliais. A maior parte é acondicionada em compartimentos de armazenamento presentes nos grânulos α plaquetários e nos corpos de Weibel-Palade (WPBs) das células endoteliais. Multímeros “ultra-grandes” do FVW apresentam um grande risco se não tiver sua função regulada pela ADAMTS13, porque a predisposição à formação de microtrombos plaquetários do

FVW que vão causar a oclusão dos pequenos vasos sanguíneos, resultando em púrpura trombocitopênica trombótica (SOUTH et al., 2014).

A estrutura do FVW é apresentada (figura 01) como subunidades idênticas que estão ligadas entre si por ligações dissulfureto formando então os multímeros. Em cada subunidade existem vários tipos de domínios estruturais repetidos e possui sítios de ligação para componentes do tecido conjuntivo, como colágeno, bem como glicoproteínas de membrana plaquetária, fator VIII e ADAMTS13. Quando as células endoteliais secretam o FVW, eles são liberados como multímeros grandes e quem é responsável por clivar e reduzir o tamanho é a ADAMTS13, esse processo é feito à medida que multímeros do FVW circulam no sangue (SADLER, 2017).

Figura 01: Mecanismo fisiopatológico da púrpura trombocitopênica trombótica.



Fonte: (SANDLER, 2017).

Segundo Chen e Chung (2018), o papel do FVW na trombose foi revelado na púrpura trombocitopênica trombótica, que é uma doença caracterizada pela extensa deposição de FVW e trombos ricos em plaquetas na microvasculatura causando oclusão do vaso, isquemia tecidual, falência de órgãos e morte se não tratada. A PTT é causada pela deficiência de uma metaloprotease específica do FVW, a ADAMTS13. ADAMTS13 é uma enzima sintetizada no fígado que atua clivando os multímeros do fator von Willebrand da microcirculação de maneira muito regulada. Em estados patológicos, como púrpura trombocitopênica trombótica e outras

microangiopatias trombóticas (MATs), o FVW pode se ligar ao endotélio e formar grandes multímeros. A atividade da ADAMTS13 junto ao FVW é dependente da mudança na conformação de ambas as proteínas, sob forças de cisalhamento, o FVW expõe seu domínio A1, permitindo uma interação com plaquetas através do complexo GpIb/IX/V, estando desvendado, o domínio A2 do FVW é alongado e expõe a ligação com os sítios da ADAMTS13 e o sítio de clivagem Tyr1605-Met1606. Essa interação inicial de domínios ativa o ADAMTS13, induzindo uma abertura na conformação e interações sequenciais de exossítios de ADAMTS13 para FVW e induz ativação alostérica adicional do domínio metaloprotease que resulta em proteólise, ou seja, a degradação de proteínas por enzimas (SUKUMAR; LAMMLE; CATALAND, 2021).

3.1.2 Deficiência Adquirida e Congênita da Adamts13

Sabe-se que a clivagem do FVW é feita através da enzima ADAMTS13 que limita o crescimento de trombos prevenindo o risco de trombose na microvasculatura, o infarto e a isquemia tecidual que são característicos da PTT. Porém, o ciclo de vida do fator é bastante diferente quando tem-se a ausência da ADAMTS13 para fazer a redução desse multímero. Quando secretados pelas células endoteliais o FVW ultragrande liga-se às plaquetas mesmo quando existe baixa força de cisalhamento, formando agregados que podem embolizar e ocluir arteríolas (SANDLER, 2017).

A ausência da enzima que cliva os multímeros do FVW pode se estabelecer de forma adquirida e congênita. Os mecanismos autoimunes que trazem como consequência a forma adquirida da microangiopatia estão relacionados a produção de autoanticorpos (IgG4, IgG1, IgG2 e IgG3) anti-ADAMTS13. O ADAMTS13 C9ORF8 é o nome dado ao gene que se altera na forma congênita da PTT, ele pode ser encontrado no cromossomo 9q34, de 37 Kb e 29 éxons, e após o processo de tradução e transcrição uma proteína que inclui um peptídeo sinal e um propeptídeo é originada (MORALES-MONTOYA, 2019).

Segundo Morales-Montoya (2019) a interação entre os domínios e a conformação dessa proteína podem regular sua atividade de certa forma que a desordem genética pode se manifestar com a disfunção ou a deficiência da proteína ADAMTS13 secundária a mutações que podem ser homozigotos ou heterozigotos e são muito variáveis. Pode-se encontrar a mutação em várias gerações de uma mesma

família; porém a manifestação pode não acontecer em todos porque são autossômicos recessivos, exceto as mutações no exon 29 no exon 24 (missense).

3.2 DIAGNÓSTICO DA PTT

O diagnóstico da púrpura trombocitopênica trombótica se baseia inicialmente nos sinais e sintomas descritos pelo paciente durante a anamnese (quadro 01). Posteriormente os achados laboratoriais são extremamente importantes para nortear o médico no diagnóstico e acompanhamento da doença (SCULLY et al., 2012).

Quadro 01: Características e manifestações clínicas da PTT.

TROMBOCITOPENIA (Plaquetas abaixo do valor de referência)	Epistaxe, hematomas, petéquias, hematúria, menorragia, hemoptise, hemorragia retiniana, sangramento gastrointestinal e gengival.
SINTOMAS NEUROLÓGICOS	Confusão mental, cefaléia, afasia, paresia, disartria, problemas visuais, encefalopatia, coma (10%).
SINTOMAS INESPECÍFICOS	Palidez, fadiga, mialgia ou artralgia.
FEBRE	> 37,5 Graus
ICTERÍCIA	Resultante de anemia hemolítica microangiopática.

SINTOMAS CARDÍACOS	Dor no peito, insuficiência cardíaca, hipotensão.
INSUFICIÊNCIA RENAL	Proteinúria e microhematúria.
TRATO GASTROINTESTINAL	Dor abdominal.

Fonte: (SCULLY et al., 2012).

Cada paciente apresenta um histórico individualizado, podendo apresentar relatos variados e inespecíficos, por isso a solicitação de exames laboratoriais é essencial para obter um diagnóstico mais fidedigno, sendo, também, necessário o diagnóstico diferencial de outras microangiopatias trombóticas (MATs) que cursam com trombocitopenia. Analisando todo contexto e resultados laboratoriais o tratamento é iniciado imediatamente, evitando que o quadro do paciente possa evoluir negativamente (SCULLY et al., 2012).

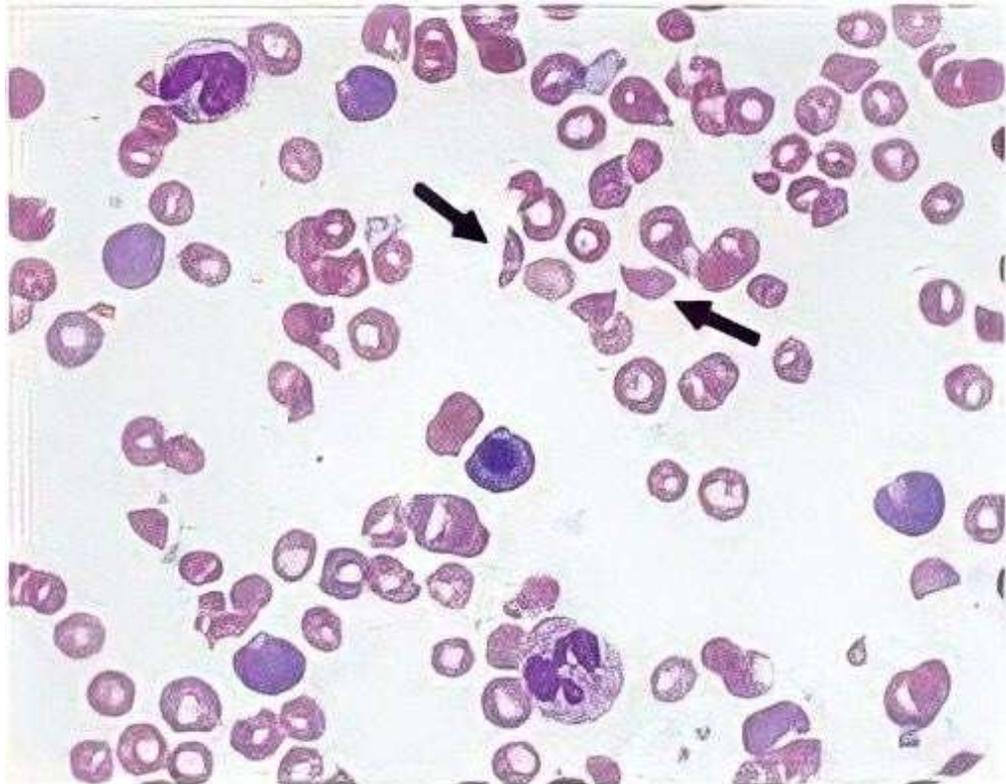
De maneira geral o diagnóstico da PTT segue de modo desafiador. O espectro de sintomas clínicos são extremamente variáveis, desde sintomas mais leves aos mais graves, como por exemplo os danos neurológicos. Portanto cabe ao médico identificar e fazer a intervenção imediata, pois quando ocorre diagnóstico precoce o paciente evolui com prognóstico bom (CHIASAKUL; CUKER, 2018).

3.2.1 Diagnóstico laboratorial

O hemograma é um dos exames laboratorial mais solicitado e fornece dados significativos sobre o estado do paciente. Nos casos de PTT as principais alterações do hemograma estão relacionadas com a trombocitopenia grave e anemia hemolítica microangiopática. Os índices hematológicos como *RDW* (Red Cell Distribution Width), *PDW* (Platelet Distribution Width) e *VPM* (Volume Plaquetário Médio) podem estar elevados, além disso os exames de coagulação como TS (Tempo de sangramento) se encontram prolongados, TP (Tempo de Protrombina) e TTPA (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada) normais. Ao fazer a análise e leitura da lâmina com estiramento sanguíneo encontra-se a presença de macroplaquetas e plaquetas gigantes (anisocitose plaquetária) hemácias fragmentadas (esquizócitos e

queratócitos) indicando o quadro de hemólise, policromasia e a trombocitopenia acentuada. É importante salientar que dependendo do grau da doença podem ser vistos esquizócitos (figura 02) em quantidades menores, maiores ou até ausentes em casos iniciais, porém se houver suspeita de PTT é interessante realizar hemogramas com repetição e monitorar a dosagem da enzima ADAMTS13 (FELIX, 2020).

Figura 02: Esfregaço do sangue periférico, destacando presença de esquizócitos e policromasia;



Fonte: (FALCÃO; ZAGO; PASQUINI, 2013).

Acerca dos exames laboratoriais, os parâmetros clássicos que caracterizam a hemólise e o dano tecidual apresentam-se alterados, o lactato desidrogenase (LDH) se encontra elevado em conjunto com níveis de haptoglobina sérica baixos ou quase indetectáveis porque há um grande consumo por conta do conteúdo de hemoglobina liberado pelas hemácias lisadas. Exames de coagulação não apresentam alterações, o teste de coombs é negativo (exceto em casos de autoimune) contagem de reticulócitos acima, marcadores bioquímicos de lesão cardiovascular e renal podem estar elevados (JOLY; COPPO; VEYRADIER, 2017).

Dosagem de ADAMTS 13 é o exame mais específico para confirmação da PTT. Com o avanço das pesquisas foram elaborados ensaios capazes de dosar e identificar a presença de inibidores enzimático e deficiência quantitativa e funcional da ADAMTS13 (FELIX, 2020).

O diagnóstico da PTT adquirida e congênita se baseia nos níveis deficientes de ADAMTS 13, no entanto a interpretação entre as duas são diferentes. Diagnóstico da PTT congênita pode ser feito por ensaios apropriados e que descartam a presença de anticorpos anti-ADAMTS13, pois não é uma doença de causa autoimune. Sequenciamento do gene da ADAMTS13 é necessário para o estudo das mutações. Na PTT adquirida a detecção de anticorpos anti-ADAMTS13 confirma o diagnóstico para a forma adquirida. É necessário destacar que os ensaios possuem a sensibilidade moderada podendo ocorrer falhas (KNOBL, 2018).

3.2.2 *Diagnóstico Diferencial PTT X SHU*

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU) são microangiopatias trombóticas agudas (MATs) que se assemelham por apresentar quadros agudos de hemólise intravascular, trombocitopenia e trombose microvascular. Ambas causam danos a órgãos-alvo. Na PTT os danos principais são direcionados ao sistema nervoso central, em contrapartida a SHU se manifesta com lesão renal aguda e grave, o que não é comum na PTT, onde os sintomas relacionados a dano renal são moderados a leves (HOVINGA, 2018).

A SHU está relacionada com a shigatoxina, proveniente da bactéria *Echerichia coli*. Pacientes acometidos com SHU geralmente são crianças (90%) que apresentam diarreia por conta da toxina e 55 — 70% dos casos insuficiência renal necessitando de diálise. No hemograma as duas doenças são muito semelhantes, por isso é importante atentar-se aos sintomas e a todo histórico clínico do paciente (POLITO; KIRSZTAJN, 2010).

3.2.3 *Danos Decorrentes da PTT*

Dentre os órgãos propícios a lesões, destacam-se o sistema nervoso central (SNC), coração, rins, pâncreas e trato gastrointestinal. Danos relacionados ao SNC é prevalente em 70-90% dos pacientes acometidos com PTT. Exames de imagem como

ressonância magnética cerebral apresentam lesões isquêmicas e síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) (FODIL; ZAFRANI, 2022).

Especialistas sugerem que pacientes com quadros suspeitos de PTT sejam admitidos primordialmente em centros de referência multidisciplinar onde haja algum profissional experiente no manejo de pacientes com PTT, hematologista e um intensivista.

A deficiência da ADAMTS13 gera a formação de trombos ricos em plaquetas e FVV na microcirculação, ou seja, trombose na microvasculatura. Caso o diagnóstico aconteça de maneira tardia, o tipo de tratamento não surtir o efeito esperado ou não for iniciado rapidamente o paciente tem grandes riscos de evoluir para isquemia de órgãos e tecidos, acidente vascular cerebral, lesões cardíacas e renais podem ficar mais graves, hemorragias múltiplas, pois há um desequilíbrio na hemostasia. Ocorre trauma mecânico nas hemácias que não conseguem circular normalmente nos vasos sanguíneos. O quadro de hemólise deixa o fígado e baço sobrecarregados, gerando hepatoesplenomegalia. Em alguns casos é necessário procedimentos invasivos como a esplenectomia. Pacientes que não têm uma resposta boa a alguns tratamentos específicos, necessitam de uma atenção maior e estudos específicos sobre o mecanismo da doença individual em cada caso, contribuindo assim com avanços terapêuticos (PLAUTZ et al., 2018).

3.3 TRATAMENTOS PARA PTT ADQUIRIDA

Drumond et al. (2018) e Zheng et al. (2020), concordam que, mesmo com os progressos nas possibilidades de tratamentos para a PTT, até então, as informações de nível elevado fornecidas pela literatura ainda são escassas para instruir os médicos sobre seu tratamento apropriado. Mas, os autores indicam que o tratamento utilizado deve ser mantido até que a contagem de plaquetas alcance $100.000/\text{mm}^3$ e os níveis de LDH estejam abaixo de $400\mu\text{l/l}$, e esses são os marcadores mais sensíveis para avaliar a resposta terapêutica, além da regressão dos sintomas neurológicos.

3.3.1 *Plasmaférese*

Com a comprovação do diagnóstico da Púrpura Trombocitopênica Trombótica, o tratamento mais aplicado de acordo com Felix (2020) e Drumond et al. (2018) é a

plasmaférese. Esse método fundamenta-se na troca do plasma do paciente por sobrenadante do crioprecipitado contendo a ADAMTS13 (PTT congênita) ou por plasma fresco congelado (PTT adquirida), removendo, assim, autoanticorpos patogênicos e citocinas com ação endotelial. Nos casos de PTT idiopática aguda, a plasmaférese reduz a mortalidade de 90% para 10-20%.

Ainda que bastante eficiente, o período de tratamento com plasmaterapia para alcançar a remissão não foi estabelecido e depende de cada caso. Hodiernamente, muitos núcleos hospitalares começam com a plasmaférese de único volume no início do tratamento, destinando uma volemia mais intensa para casos persistentes. Aconselha-se que a plasmaférese seja mantida por pelo menos dois dias após a melhora completa, estipulada como quadro neurológico regular, contagem de plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$, aumento da hemoglobina, diminuição do LDH, de creatinina e da presença de esquizócitos (ALLFORD et al., 2003).

Entretanto, alguns pacientes com PTT adquirida necessitam do tratamento com plasmaférese por longos prazos para prevenir óbitos e alcançar uma remissão sustentável. Nesses pacientes auto-ímmunes, tratamentos complementares usados simultaneamente à substituição do plasma, incluindo agentes imunossupressores (corticosteroides, vincristina, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A), imunoglobulina intravenosa em altas doses, prostaciclina e esplenectomia, têm sido eficazes (ROCK, 2001).

As justificativas presumíveis para o uso de corticosteroides são para reduzir a inflamação aguda e inibir a produção de anticorpos anti-ADAMTS13, embora dados de alta qualidade não estejam disponíveis. Entretanto, os benefícios potenciais e a experiência clínica com o uso de corticosteroides superam os riscos relativamente baixos de efeitos adversos graves (ZHENG et al., 2020).

Embora a troca de plasma relacionada à utilização de corticosteroides seja o tratamento preferencial da PTT adquirida aguda e tenha aumentado a sobrevida de muitos pacientes, ainda há os que manifestam resistência ao tratamento, sendo considerados refratários. A PTT refratária se trata de uma trombocitopenia renitente, normalmente depois de sete sessões com plasmaférese, apresentando uma contagem de plaquetas abaixo de $150.000/\text{mm}^3$, aumento dos níveis de lactato desidrogenase ou progressão dos sintomas clínicos (SCULLY et al., 2012).

O acréscimo na periodicidade da plasmaférese (troca de volemia a cada 12h) e o aumento nas doses de corticosteroides proporcionam certa melhora e podem ser considerados na PTT refratária (SCULLY et al., 2012)

Pacientes com um quadro mais grave, com anormalidades neurológicas mais graves, que não respondem ou apresentam uma piora apesar da contínua troca de plasma e tratamento com glicocorticoides, podem se beneficiar de esplenectomia e tratamento imunossupressor mais intensivo com agentes como rituximabe (SADLER et al., 2004).

3.3.2 *Rituximabe*

Desde 2002, o anticorpo monoclonal Ab anti-CD20, rituximabe, tem provado sua eficiência no tratamento de doenças CD20+ linfoproliferativas e outros distúrbios autoimunes. No caso da púrpura trombocitopênica trombótica, o medicamento esgota as células B e interrompe a produção dos autoanticorpos, assim, restaurando a função da protease ADAMTS13 (MAZEPA; MASIAS; CHATUVERDI, 2019).

O uso de rituximabe foi inserido pela primeira vez em testes randomizados com pacientes refratários à PTT, enquanto a terapia de troca de plasma era geralmente mantida diariamente (JOLY; COPPO; VEYRADIER, 2017).

Desde então, o rituximabe é aplicado usualmente na fase aguda da PTT adquirida, normalmente nos primeiros dias de hospitalização após o diagnóstico, juntamente com a administração da plasmaférese e corticosteroides (SUKUMAR; LAMMLE; CATALAND, 2021).

Os pacientes que foram tratados a partir desse protocolo, de acordo com um estudo de fase 2 com 40 pacientes, tiveram uma menor taxa de recaída em comparação com outros controles (10% vs 57%) e uma queda no tempo requerido para atingir uma resposta nos níveis de plaquetas, diminuindo o tempo de duração da troca de plasma. O rituximabe passou também a ser usado como tratamento preventivo para evitar recidivas em pacientes com déficit de ADAMTS13 durante a remissão (MAZEPA; MASIAS; CHATUVERDI, 2019).

A dose padrão de rituximabe usada mundialmente é de 375mg/m² semanalmente para 4-8 doses, tendo como base a dosagem para linfoma. Mas estudos recentes sugerem que doses reduzidas (fixas de 100, 200 e 500mg) podem ter eficácia equivalente (JESTIN et al., 2018).

3.3.3 *Caplacizumabe*

O esquema terapêutico com plasmaférese, glicocorticoides e rituximabe é considerado tratamento de primeira linha para atingir remissão da PTT. Porém, uma melhora no quadro clínico normalmente é vista após duas semanas de terapia, fazendo com que os pacientes fiquem expostos à riscos de trombose microvascular nesse espaço de tempo (WESTWOOD et al., 2016).

O caplacizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao fator de von Willebrand e bloqueia sua interação com as plaquetas, consequentemente reduzindo a formação de microtrombos. Atualmente, esse medicamento é recomendado como um complemento à abordagem padrão em casos PTT adquirida por demonstrar uma normalização mais rápida de contagem de plaquetas e proteção dos pacientes contra exacerbação e refratariedade (BESNERAIS et al., 2019).

Por apresentar uma redução no tempo de resposta ao tratamento, o medicamento faz com que a troca de plasma ocorra pro menos dias, assim como, em casos mais graves, os pacientes tenham uma menor permanência na unidade de terapia intensiva (SCULLY et al., 2019).

O tratamento com caplacizumabe geralmente é bem tolerado, com sangramento mucocutâneo leve como principal efeito adverso. Logo, apesar do uso de caplacizumabe, os pacientes devem ser classificados em risco de evento tromboembólico e a tromboprolaxia deve ser concedida de maneira sistemática, principalmente quando a contagem de plaquetas exceder $50.000/\text{mm}^3$ (PEYVANDI et al., 2021).

Um problema para o uso do caplacizumabe é o seu alto custo. Estudos médico-econômicos ainda estão inconclusos para dizer se o tratamento contendo o medicamento, incluindo a redução no volume de cuidados, são abastadamente melhores para serem custeáveis (BUBENHEIM et al., 2021).

3.4 TRATAMENTOS PARA PTT CONGÊNITA

Episódio agudos em pacientes com PTT congênita podem ser tratados com plasmaférese (10-15ml/kg/dia), sendo tratamento mantido até que a resposta clínica seja alcançada. Infusão de plasma profiláticos têm mostrado melhora nos sintomas

crônicos não relacionados a um episódio agudo. Em pacientes que recebem infusão de plasma, a atividade de meia vida do ADAMTS-13 foi relatada sendo de 2.5-5.4 dias. Conseqüentemente, é esperado que a atividade do ADAMTS13 retorne à atividade normal depois de aproximadamente 5-10 dias. O tratamento é feito normalmente a cada quinze dias, dependendo dos sintomas clínicos, contagem de plaquetas e a preferência do paciente (SUKUMAR; LAMMLE; CATALAND, 2021).

Segundo Scully (2021), o futuro parece promissor para os pacientes PTT congênita. A ADAMTS13 recombinante (sintetizado por uma linhagem de células de ovário de hamster chinês geneticamente modificada) para PTT congênita está em fase 3 de ensaios clínicos e os estudos mostraram que a ADAMTS13r é semelhante em estrutura e função ao ADAMTS13 derivado do plasma. Terá vantagens consideráveis, incluindo a facilidade de administração e os níveis de atividade de ADAMTS13 significativamente mais altos alcançados. A frequência com que os pacientes vão receber a reposição de ADAMTS13r será estipulada a partir das informações sobre o risco de episódios agudos e sintomas não evidentes, sendo a terapia semanal preferível.

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O trabalho em comento tratou-se de uma pesquisa descritiva, com uma abordagem quali-quantitativa, realizada através de pesquisa bibliográfica tendo como base artigos científicos sobre o tema abordado. Tais artigos foram encontrados e estão disponíveis em revistas e sites como: Scientific Electronic Library Online (Scielo), PubMed, American Society of Hematology (Ash Publications)., entre os anos de 2001 e 2022. Foi utilizada as seguintes palavras-chave: 1- Púrpura Trombocitopênica Trombótica. 2- ADAMTS13. 3- Microangiopatia Trombótica. 4- Diagnóstico. O estudo foi conduzido no primeiro semestre de 2022. O critério de inclusão de artigos foi a abordagem sobre a importância do diagnóstico laboratorial precoce frente à PTT e como critério de exclusão artigos duplicados e os que não estavam de acordo com o tema.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O trabalho foi fundamentado mediante 36 artigos diferentes, porém, para os resultados e discussão foram selecionados 10 artigos que mais condizem com a temática discutida.

Quadro 02: Artigos eleitos para os resultados e discussão.

Titulo	Citação	Ano de publicação	Objetivos	Resultados Encontrados
Rituximabe reduz o risco de recaída em pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica.	PAGE et al.	2016	Comparar 16 pacientes que foram tratados com Rituximabe para o episódio inicial de PTT com 21 pacientes que não foram tratados com Rituximabe e os riscos de recaída.	Os pacientes que receberam o tratamento tiveram seus primeiros episódios de PTT entre 2003 e 2014, nos quais dos 37 pacientes que foram incluídos no estudo 16 foram tratados com rituximabe. A resposta imunológica obtida foi inadequada ao tratamento inicial, pois os 16 pacientes tiveram que receber o tratamento por plasmaférese por um período mais longo em relação aos 21 que não receberam o rituximabe. A frequência de recaída entre os pacientes tratados com riboximabe foi significamente menor do que entre os pacientes não tratados com o medicamento, embora a resposta ao tratamento tenha sido inadequada inicialmente. Dois dos 16 pacientes tratados recaíram em 2,5 e 9,9 anos após o episódio inicial; enquanto que 9 pacientes não tratados recaíram em 0,4 e 5,9 anos.

<p>Caplacizumabe para Púrpura trombocitopênica trombótica adquirida.</p>	<p>WESTWOD et al.</p>	<p>2016</p>	<p>Avaliar a resposta imunológica em relação à PTT adquirida de 75 pacientes, os quais foram submetidos ao estudo controlado pela administração de caplacizumabe subcutâneo e placebo durante 30 dias com a troca de plasma.</p>	<p>O tempo de resposta dos 36 pacientes que receberam caplacizumabe foi reduzido em comparação com o grupo que recebeu o placebo. Onze pacientes do grupo placebo apresentaram exacerbação em comparação com 3 pacientes no grupo caplacizumabe. Sete pacientes que receberam a medicação tiveram uma recaída no primeiro mês depois da interrupção do caplacizumabe, e suas atividades de ADAMTS13 permaneceram abaixo de 10%, indicando atuação autoimune não resolvida. Além disso, o evento adverso de sangramento (de leve a moderado) acometeu dezenove pacientes do grupo caplacizumabe, e atingindo quatorze do grupo placebo. Dois pacientes do grupo placebo morreram.</p>
--	-----------------------	-------------	--	--

<p>Rituximabe para púrpura trombocitopênica trombótica: benefício da administração precoce durante episódios agudos e uso de profilaxia para prevenir recaídas.</p>	<p>WEBSTER et al.</p>	<p>2012</p>	<p>Realizar uma análise retrospectiva do uso de rituximabe em um grande centro de referência de PTT durante um período de 8 anos. Foram avaliados 106 pacientes nos quais 91 tiveram episódios de PTT aguda e 15 receberam rituximabe como profilaxia para prevenção de recaídas.</p>	<p>O rituximabe foi administrado de forma profilática a pacientes considerados de alto risco de recaída aguda de PTT (com base em uma queda nos níveis de atividade da ADAMTS13). Diferentes resultados foram obtidos de acordo com o tempo de admissão dos pacientes. Em casos de PTT aguda não tratada com rituximabe, o rituximabe foi administrado ≤ 3 dias após a admissão em 54 pacientes e > 3 dias após a admissão em 32 pacientes. A administração precoce (≤ 3 dias) foi associada a um alcance mais rápido da remissão (12 vs. 20 dias), menos trocas de plasma (16 vs. 24) e menor tempo de internação (16 vs. 23 dias).</p>
---	-----------------------	-------------	---	--

<p>Púrpura Trombocitopênica Trombótica na adolescência: remissão completa após tratamento com plasmaférese e rituximabe.</p>	<p>ALVAREN GA et al.</p>	<p>2021</p>	<p>Relatar o caso de uma paciente com PTT refratária a plasmaférese e corticoterapia que alcançou remissão da doença após tratamento com rituximabe e plasmaférese.</p>	<p>Devido refratariedade da PTT com plasmaférese (13 dias) e uma dose de vincristina, iniciou-se rituximabe semanal (375 mg/m²) associado a plasmaférese diária. Após 14 dias de intubação orotraqueal e 2 doses de rituximabe, paciente foi extubada e apresentou melhora laboratorial (HB: 10,8 g/dL; plaquetas: 240.000/mL; LDH: 625 U/L; BT: 0,45 mg/ dL). Após 25 procedimentos de plasmaférese e 4 doses de rituximabe, paciente alcançou remissão completa da doença e recebeu alta da UTI. Na enfermaria, realizou desmame da corticoterapia gradativamente. Atualmente, paciente permanece em remissão completa da doença há 1 ano e em acompanhamento ambulatorial.</p>
--	--------------------------	-------------	---	--

<p>Caplacizumabe previne refratariedad e mortalidade na púrpura trombocitopênica trombótica adquirida: análise integrada.</p>	<p>PEYVAND I et al.</p>	<p>2021</p>	<p>Analisar a eficácia e a segurança do caplacizumabe em indivíduos com púrpura trombocitopênica trombótica adquirida a partir de dois estudos. A análise dos dados de ambos os ensaios foi realizada para aumentar o poder estatístico para avaliar as diferenças de tratamento nos resultados de eficácia e segurança.</p>	<p>Na análise de 220 pacientes (108 no grupo caplacizumabe; 112 no grupo placebo), o caplacizumabe foi associado a uma redução significativa no número de mortes (0 vs 4) e incidência de PTT refratária (0 vs 8) vs placebo durante o período de tratamento. Além disso, o caplacizumabe reduziu significativamente o tempo para normalização da contagem de plaquetas e também reduziu o número médio de dias de plasmáfêrese com caplacizumabe versus placebo (5,0 dias [intervalo, 1-35 dias] vs 7,5 dias [intervalo, 2-46 dias], respectivamente). No tratamento, o sangramento mucocutâneo leve foi o principal achado de segurança.</p>
---	-------------------------	-------------	--	--

<p>Caplacizumabe tratamento para púrpura trombocitopênica trombótica adquirida.</p>	<p>SCULLY et al.</p>	<p>2019</p>	<p>Discorrer a respeito do estudo feito em 145 pacientes com PTT que receberam tratamento com caplacizumabe de carga intravenosa de 10 mg, seguido de 10 mg diários por via subcutânea) ou placebo durante a plasmáfêrese e por 30 dias depois.</p>	<p>Os pacientes que receberam caplacizumabe precisaram de menos plasmáfêrese e tiveram uma hospitalização mais curta do que aqueles que receberam placebo, sendo o tempo médio para normalização da contagem de plaquetas foi de 2,69 dias quando comparado ao placebo (2,88 dias). A porcentagem de pacientes com um evento de desfecho composto foi 74% menor com caplacizumabe do que com placebo (12% vs. 49%). A porcentagem de pacientes que tiveram recorrência de PTT a qualquer momento durante o estudo foi 67% menor com caplacizumabe do que com placebo (12% vs. 38%). Nenhuma doença refratária foi desenvolvida em pacientes do grupo caplacizumabe e em três pacientes no grupo placebo foi desenvolvida.</p>
---	----------------------	-------------	---	---

<p>Aplicabilidade da plasmaférese em paciente com PTT e a importância da interpretação do hemograma : Relato de caso.</p>	<p>SILVA; RAFAEL</p>	<p>2020</p>	<p>Relatar o caso de um paciente que apresentou no hemograma trombocitopenia grave e anemia. Os resultados obtidos pelo hemograma junto dos exames complementares, induzem os profissionais a desconfiarem de PTT. O relato destaca a importância de atentar-se as alterações significativas do hemograma e ressalta que o uso da plasmaférese resulta em uma melhora importante do paciente.</p>	<p>Ao dar entrada no hospital e após a realização do hemograma revelar alterações evidenciando baixa nas plaquetas (32.000/mm³) e queda nos dados da série vermelha (HB: 6.1 g/dl e HT:18,9%). Na lâmina do estiramento sanguíneo foi observado policromasia e esquizócitos. Precisando de internamento o paciente recebe duas bolsas de concentrado de hemácias e uma bolsa de plaquetas. Após a transfusão, foi realizado novos exames que revelaram um leve aumento na HB e HT (8,8 g/dl e 26,5% respectivamente) índices considerados ainda abaixo do valor de referência. Quanto as plaquetas não houve melhora 30.000 mm³. Baseado nos dados obtidos através dos exames laboratoriais, a equipe desconfia de PTT e inicia plasmaférese. O paciente evolui de plaquetas oscilando de 20-30.000mm³ para 250.000 mm³.</p>
---	--------------------------	-------------	---	--

<p>Diagnóstico clínico e laboratorial da PTT: uma abordagem integrada.</p>	<p>CHIASAKU L; CUKER</p>	<p>2018</p>	<p>Integrar dados clínicos e laboratoriais no diagnóstico da PTT, além de entender os princípios, interpretação e limitações dos ensaios ADAMTS13.</p>	<p>As pontuações de prediçãoclínica, como a pontuaçãoPLASMIC, fornecem ferramentas potencialmente úteis para orientar o diagnóstico e o manejo inicial. A adoção generalizada dessas pontuações podem levar a um uso mais econômico da troca de plasma. A medição da atividade do ADAMTS13 confirma o diagnóstico de PTT com alta sensibilidade e especificidade. No entanto, o valor máximo deste teste só é alcançado quando os resultados estão disponíveis em um prazo rápido necessário para informar as decisões iniciais de gestão. Investigações adicionais devem ter como objetivo refinar as ferramentas de predição clínica, desenvolver testes laboratoriais que sejam precisos e rápidos e que integrem informações clínicas e laboratoriais para que a troca de plasma seja iniciada naqueles com TTP e evitado naqueles com outras formas de MAT's.</p>
--	--------------------------	-------------	--	--

<p>Terapias adicionais a plasmaféres e como tratamento da púrpura trombocitop ênica trombótica.</p>	<p>AZEVEDO; MOTA; JUNIOR</p>	<p>2020</p>	<p>Destacar que além da plasmaférese, outros meios terapêuticos também são importantes e vêm sendo utilizados para o melhor tratamento do paciente.</p>	<p>Entre os fármacos utilizados e citados no artigo, os corticoides apresentam uma resposta boa quando associados a plasmaférese. É considerado tratamento de uso emergencial. Rituximabe demonstra bom prognóstico em 93% dos casos e resultados positivos em pacientes refratários. O caplacizumabe é uma terapia desenvolvida especialmente para PTT. É responsável por evitar a adesão plaquetária mediada pelo FVW. Os efeitos adversos são poucos conhecidos, pois existe a pouco tempo de comercialização. Exames laboratoriais de rotina são necessários para o acompanhamento da resposta do paciente aos tratamentos.</p>
---	--------------------------------------	-------------	---	---

<p>Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) grave com falência de órgãos em pacientes críticos.</p>	<p>FODIL; ZAFRANI</p>	<p>2022</p>	<p>Descrever sobre os danos mais graves relacionados à falência de órgãos. Reforçar também o cuidado com o paciente na emergência, visando evitar a ocorrência de danos mais severos.</p>	<p>Pacientes da emergência com casos suspeitos de PTT, devem ser admitidos na UTI de maneira imediata. Estes pacientes críticos têm grande chances de desenvolver danos e posteriormente falência dos órgãos, entre os órgãos — alvo o cérebro, coração e os rins. Estes problemas são desenvolvidos através da microtrombose. As terapias relacionadas a PTT estão evoluindo nos últimos anos com o uso da caplacizumabe e rituximabe.</p>
--	---------------------------	-------------	---	---

Segundo Fodil (2022), os pacientes que chegam à emergência com casos suspeitos de PTT, devem ser admitidos na UTI de maneira imediata. Estes pacientes críticos têm grandes chances de desenvolver danos e posteriormente falência dos órgãos, entre os órgãos — alvo o cérebro, coração e os rins. Estes problemas são desenvolvidos através da microtrombose. As terapias relacionadas à PTT estão evoluindo nos últimos anos com o uso da caplacizumabe e rituximabe. Assim como afirmam Chiasakul e Cuker (2018), algumas pontuações de predição clínica devem ser analisadas para orientar o diagnóstico e o manejo inicial do paciente. Como exemplo ele cita a medição da atividade do ADAMTS13, que confirma o diagnóstico de PTT com alta sensibilidade e especificidade. Investigações adicionais devem ter como objetivo refinar as ferramentas de predição clínica; desenvolver testes laboratoriais que sejam precisos e rápidos e que integrem informações clínicas e laboratoriais para que a troca de plasma seja iniciada com urgência nos pacientes com PTT, evitando outras formas de MAT's.

Em seus estudos, Scully (2019) relaciona o uso de caplacizumabe em pacientes com PTT adquirida. Através da discussão desse estudo, foi visto que pacientes que receberam esse tratamento tiveram um internamento mais curto do que os pacientes que receberam placebo; a normalização da quantidade de plaquetas aconteceu em menos dias assim como Peyvandi et al (2021) enfatiza que, além de existir uma redução na incidência da PTT refratária naqueles que fizeram uso da medicação, também houve a diminuição do tempo para a normalização da contagem de plaquetas.

Ainda de acordo com o estudo de Peyvandi et al (2021), o medicamento caplacizumabe esteve correlacionado à diminuição de mortes em pacientes tratados com o mesmo, assim como a redução do número de dias com o tratamento da plasmaférese com caplacizumabe. Também foi notado, pelo trabalho realizado por Westwood (2016), que dezenove pacientes tratados com caplacizumabe apresentaram sangramento de leve a moderado, corroborando com Peyvandi et al (2021), o qual também relatou que durante o tratamento com seus pacientes o sangramento mucocutâneo leve foi o principal efeito adverso.

Segundo Webster et al (2012) a administração precoce e profilática do rituximabe é eficaz para evitar recaídas, após uma avaliação realizada em pacientes com episódios agudos, o uso de rituximabe foi inserido pela primeira vez em testes randomizados com pacientes refratários à PTT, enquanto a terapia de troca de plasma

era geralmente mantida diariamente. Semelhantemente, em testes feitos por Page (2016) em 16 pacientes com rituximabe, a resposta imunológica deles foi inadequada pois esses pacientes tiveram que receber o tratamento por plasmaférese por um período mais longo em relação aos 21 que não receberam o rituximabe; porém, assim como afirma Webster et al (2012) o tratamento por rituximabe é eficaz para evitar recaídas e por mais que o tratamento inicial tenha tido uma resposta inadequada, a frequência de recaída entre os pacientes tratados com riboximabe no estudo de Page (2016) foi significativamente menor do que entre os pacientes não tratados com o medicamento, embora a resposta ao tratamento tenha sido inadequada inicialmente.

Observou-se também num estudo de Alvarenga et al (2021), que uma paciente isolada apresentava refratariedade da PTT mesmo sendo tratada com plasmaférese e corticoide. A paciente precisou ser internada para iniciar o tratamento com rituximabe e somente após 25 trocas de plasma e 4 doses de rituximabe ($375\text{mg}/\text{m}^2$) ela alcançou remissão completa da PTT e obteve alta da UTI. Em acompanhamento ainda foi necessário efetuar o desmame do corticoide mas a paciente mantém-se em remissão integral da PTT há 1 ano.

Silva e Rafael (2020) apresentaram um relato de caso onde destacam-se a evolução do paciente baseado no uso da plasmaférese. O caso descrito revela que mesmo com transfusões de sangue e bolsa de plaquetas o paciente só apresentou melhora e aumento significativo na quantidade de plaquetas após algumas sessões de plasmaférese.

Paralelamente, Azevedo, Mota e Junior (2020) ressaltam que o uso da plasmaférese associada a corticoides também apresentam uma resposta positiva. O rituximabe junto a plasmaférese apresentou um bom prognóstico em 93% dos pacientes com casos de PTT, concluindo que a plasmaférese em conjunto com outras alternativas terapêuticas é uma boa alternativa.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A medição do ADAMTS13 e o diagnóstico laboratorial precoce da púrpura trombocitopênica trombótica demonstram grande importância no internamento e prognóstico do paciente;
- Os danos mais graves da doença podem ser evitados com a admissão rápida do paciente no tratamento com a plasmaférese;
- O uso da plasmaférese e caplacizumabe é mais eficaz na redução do tempo de tratamento e na diminuição do tempo da normalização da contagem de plaquetas;
- No caso da administração do rituximabe associado à plasmaférese, o medicamento se mostra eficaz para evitar refratariedade da PTT;
- Desta maneira, vale ressaltar o quão é importante o papel do biomédico para a realização dos exames laboratoriais solicitados. Por essa razão, o manejo do paciente com PTT deve ser preciso e começa desde a predição clínica à confirmação do diagnóstico.

REFERÊNCIAS

ALLFORD, S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. **British Journal of Haematology**, Londres, v. 120, ed. 4, p. 556-573, 14 fev. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04049.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2141.2003.04049.x>. Acesso em: 07 jun. 2022.

ALVARENGA, B. B. L. et al. Púrpura trombocitopênica trombótica na adolescência: remissão completa após tratamento com plasmaférese e rituximabe. **Hematologia, Transfusão e Terapia Celular**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 299, out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.506>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137921006532#!>. Acesso em: 23 set. 2022.

AZEVEDO, B. R. A; MOTA, I. S; JUNIOR, M. R. P. Terapias adicionais a plasmaférese como tratamento da púrpura trombocitopênica trombótica. **VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde**, Rio Grande do Sul, v. 32, n. 3, p. 247–256, 22 dez. 2020. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/11921/8392>. Acesso em: 7 mar. 2022.

BESNERAIS, M. et al. Caplacizumab: a change in the paradigm of thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. **Expert Opinion on Biological Therapy**, [s.l.], v. 19, ed. 11, p. 1127-1134, 5 ago. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1650908>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14712598.2019.1650908?scroll=top&nedAccess=true>. Acesso em: 10 jun. 2022.

BUBENHEIM, M. et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. **Blood**, Washington, v. 137, n. 6, p. 733-742, 11 fev. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020008021>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/137/6/733/474080/A-regimen-with-caplacizumab-immunosuppression-and>. Acesso em; 10 jun. 2022.

CHEN, J; CHUNG, D. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13. **Blood**, Washington, v. 132, n. 2, p. 141-147, 12 jul. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-769000>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/132/2/141/39218/Inflammation-von-Willebrand-factor-and-ADAMTS13>. Acesso em: 06 jun. 2022.

CHIASAKUL, T; CUKER, A. Diagnóstico clínico e laboratorial da PTT: uma abordagem integrada. **Hematology, ASH Education Program**, Washington, v. 2018, n. 1, p. 530-538, 30 nov. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.530>. Disponível em:

<https://ashpublications.org/hematology/article/2018/1/530/277619/Clinical-and-laboratory-diagnosis-of-TTP-an>. Acesso em: 23 set. 2022.

CONNELL, N. **Distúrbios microangiopáticos e vasculares**. Tradução de Paulo Henrique Machado. Porto Alegre: Medicinanet Informações de Medicina S/A, 2015. Título original: Microangiopathic and Vascular Disorders. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/7621/disturbios_microangiopaticos_e_vasculares.htm#. Acesso em: 7 mar. 2022.

DRUMOND, J. P. N. et al. Púrpura trombocitopênica trombótica: relato de caso. **Jornal Brasileiro De Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 54, n. 4, p. 255-259, ago. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/la/XV8cHXT4tWkvZNPsvm9k9xw/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 05 jun. 2022.

FELIX, T. S. **Púrpura Trombocitopênica Trombótica**. 2020. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Hematologia e Hemoterapia) — Academia de Ciências e Tecnologia, São José do Rio Preto, 2020. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/plaquetas_coagulopatias/coagulopatias/31.pdf. Acesso em: 05 jun. 2022.

FODIL, S; ZAFRANI, L. Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) grave com falência de órgãos em pacientes críticos. **Journal of Clinical Medicine**, Suíça, v. 11, ed. 4, p. 1103, 19 fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11041103>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/4/1103>. Acesso em: 23 set. 2022.

HOVINGA, K. et al. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [s.l.], v. 16, n. 4, p. 618-629, 22 jan. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.13956>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.13956>. Acesso em: 07 jun. 2022.

JESTIN, M. et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. **Blood**, Washington, v. 132, n. 20, p. 2143-2153, 15 nov. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-840090>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/132/20/2143/39510/Preemptive-rituximab-prevents-long-term-relapses>. Acesso em: 09 jun. 2022.

JOLY, B.; COPPO, P; VEYRADIER, A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. **Blood**, Washington, v. 129, n. 21, p. 2836-2846, 25 maio 2017. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-709857>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/129/21/2836/36273/Thrombotic-thrombocytopenic-purpura>. Acesso em: 09 jun. 2022.

KNOBL, P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. **Magazine of European Medical Oncology**, Alemanha, v. 11, p. 220-226, 17 ago. 2018.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s12254-018-0429-6>. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12254-018-0429-6#citeas>. Acesso em: 06 jun. 2022.

KOMHOFF, M; ROOFTHOOF, M; SPRONSEN, F. Syndromes of thrombotic microangiopathy. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 372, n. 19, p. 1846-1848, 6 nov. 2014. DOI: 10.1056/NEJMc1410951. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1410951>. Acesso em: 04 jun. 2022.

MAZEPA, M; MASIAS, C; CHATUVERDI, S. How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: the risks, benefits, and unknowns. **Blood**, Washington, v. 134, n. 5, p. 415-420, 1 ago. 2019. DOI:

<https://doi.org/10.1182/blood.2019000954>. Disponível em:

<https://ashpublications.org/blood/article/134/5/415/273897/How-targeted-therapy-disrupts-the-treatment>. Acesso em: 09 jun. 2022.

MORALES-MONTOYA, A. Púrpura trombocitopênica trombótica. **Medicina Interna de México**, México, v. 35, n. 6, p. 906-911, 28 jan. 2019. DOI: 10.24245/mim.

v35i6.2741. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2019/mim196i.pdf>. Acesso em: 07 de jun. de 2022.

PAGE, E. E. et al. Rituximabe reduz o risco de recaída em pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica. **Blood**, Washington, v. 127, n. 24, p. 3092-3094, 16 jun. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-703827>. Disponível em:

<https://ashpublications.org/blood/article/127/24/3092/35435/Rituximab-reduces-risk-for-relapse-in-patients>. Acesso em: 23 set. 2022.

PEYVANDI, F. et al. Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. **Blood Advances**, Washington, v. 5, n. 8, p. 2137-2141, 21 abr. 2021. DOI:

<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001834>. Disponível em:

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/8/2137/475768/Caplacizumab-prevents-refractoriness-and-mortality>. Acesso em: 10 jun. 2022.

PLAUTZ, W. et al. ADAMTS13: origins, applications, and prospects. **Transfusion Journal**, Maryland, v. 58, ed. 10, p. 2453-2462, 12 set. 2018. DOI:

<https://doi.org/10.1111/trf.14804>. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.14804>. Acesso em: 11 jun. 2022.

POLITO, M. G; KIRSZTAJN, G. M. Microangiopatias trombóticas: púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica. **Brazilian Journal of Nephrology**, Brasil, v. 32, n. 3, set. 2010. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jbn/a/zP9NxG6NfB5fRDjSL9SbQvM/?lang=pt>. Acesso em: 07 jun. 2022.

ROCK, G. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. **British Journal of Haematology**, Londres, v. 109, n. 3, p. 496-507, 24 dez. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.01941.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2141.2000.01941.x>. Acesso em 07 jun. 2022.

SANDLER, E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. **Blood**, Washington, v. 130, n. 10, p. 1181-1188, 7 set. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-636431>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/130/10/1181/36350/Pathophysiology-of-thrombotic-thrombocytopenic>. Acesso em: 01 jun. 2022.

SADLER, E. et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. **Hematology, ASH Education Program**, Washington, v. 2004, n. 1, 1 jan. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2004.1.407>. Disponível em: <https://ashpublications.org/hematology/article/2004/1/407/18692/Recent-Advances-in-Thrombotic-Thrombocytopenic>. Acesso em: 07 jun 2022.

SCULLY, M. Congenital TTP: next stop, acuity and therapy. **Blood**, Washington, v. 137, n. 25, p. 3469-3471, 24 jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011265>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/137/25/3469/476205/Congenital-TTP-next-stop-acuity-and-therapy>. Acesso em: 10 jun. 2022.

SCULLY, M. et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. **The New England Journal of Medicine**, Londres, v. 380, p. 335-346, 24 jan. 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1806311. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1806311>. Acesso em: 10 jun. 2022.

SCULLY, M. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. **British Journal of Haematology**, Londres, v. 158, n. 3, p. 323-335, 25 maio 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x>. Acesso em: 07 jun. 2022.

SILVA, D. M. L; RAFAEL, A. B. M. L. Aplicabilidade da plasmaférese em paciente com púrpura trombocitopênica trombótica e importância da interpretação do hemograma: relato de caso. **Hematologia, Transfusão e Terapia Celular**, Brasil, v. 42, n.2, p. 91, nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.154>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137920304405?via%3Dihub#!>. Acesso em: 23 set. 2022.

SOUMYA, T. et al. When the standard treatment fails: rituximab therapy for refractory TTP. **American Journal of Therapeutics**, [s.l.], v. 26, n. 4, p. 552-553, jul./ago. 2019. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000808. Disponível em:

https://journals.lww.com/americantherapeutics/Citation/2019/08000/When_the_Standard_Treatment_Fails_Rituximab.29.aspx. Acesso em: 09 jun. 2022.

SOUTH, K. et al. Conformational activation of ADAMTS13. **PNAS**, [s.l.], v.111, n. 52, p. 18578-18583, 15 dez. 2014. DOI: 10.1073/pnas.1411979112. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1411979112>. Acesso em: 09 jun. 2022.

STANLEY, M; KILLEEN, R; MICHALSKI, J. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). **StatePearls Publishing**, Florida, Jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430721/>. Acesso em: 7 mar. 2022.

SUKUMAR, S; LAMMLE, B; CATALAND, S. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: pathophysiology, diagnosis, and management. **Journal of Clinical Medicine**, Maryland, v. 10, n. 3, p. 536, 2 fev. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7867179/>. Acesso em: 7 mar. 2022.

WEBSTER, H. et al. Rituximabe para púrpura trombocitopênica trombótica: benefício da administração precoce durante episódios agudos e uso de profilaxia para prevenir recaídas. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [s.l.], v. 11, n. 3, p. 481-490, 27 dez. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12114>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12114>. Acesso em: 23 set. 2022.

WESTWOOD, J. et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. **The New England Journal of Medicine**, Londres, v. 374, p. 511-522, 11 fev. 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1505533. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1505533>. Acesso em 10 jun. 2022.

ZHENG, L. et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [s.l.], v. 18, n. 10, p. 2496-2502, 15 jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15010>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.15010>. Acesso em: 05 jun. 2022.