



**BACHARELADO EM MEDICINA**

**FLÁVIA THAMIRES DOS SANTOS MONTEIRO  
RENATA DE VASCONCELOS MARCELINO**

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA  
TROMBÓTICA IMUNE: REVISÃO INTEGRATIVA**

Jaboatão dos Guararapes

2023

**FLÁVIA THAMIRES DOS SANTOS MONTEIRO  
RENATA DE VASCONCELOS MARCELINO**

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA  
TROMBÓTICA IMUNE: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito para o  
cumprimento da disciplina de TCC II, para  
obtenção de título em Bacharel em  
Medicina da Afya - Faculdade de Ciências  
Médicas de Jaboatão dos Guararapes.

Orientador(a): Ana Paula Pimentel  
Cassilhas

Jaboatão dos Guararapes

2023

*Aos pacientes de doenças raras que possam  
ter sempre acesso ao padrão ouro  
de diagnóstico e tratamento.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Professora Ana Paula Pimentel Cassilhas pela confiança e também pela forma atenciosa com que nos orientou neste trabalho;

A AFYA Faculdade de Ciências Médicas Jabotão dos Guararapes pela oportunidade para a realização da pesquisa;

Aos pesquisadores de Púrpura Trombocitopênica Trombótica Imune sem os quais, não poderíamos ter realizado este trabalho;

À Professora Edlene Lima Ribeiro pelas oportunidades que nos ofereceu contribuindo para o nosso crescimento como estudantes de medicina;

À Professora Doutora Sandra Lopes de Souza pela sua dedicação ao ensino e pesquisa e por nos ensinar a sempre lutar e nunca desistir;

A todos que fizeram parte da nossa trajetória acadêmica;

Aos nossos parceiros e amigos por tornarem o nosso curso mais leve;

Aos nossos pais, irmãos, avós pelo apoio incondicional;

A todos que mesmo não sendo citados nos ajudaram de alguma maneira na realização deste trabalho.

"Pouco mérito temos se não somos capazes  
de dividir o conhecimento para multiplicá-lo."

Jandira Martins de Vasconcelos.

## ARTIGO DE REVISTA

### **Púrpura Trombocitopênica Trombótica Imune: Revisão Integrativa**

### **Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Integrative Review**

**Flávia Thamires dos Santos Monteiro<sup>1</sup>**

Acadêmica de Medicina da AFYA Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão dos Guararapes

Email: [flaviamonteiro080@gmail.com](mailto:flaviamonteiro080@gmail.com)

**Renata de Vasconcelos Marcelino <sup>1</sup>**

Acadêmica de Medicina da AFYA Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão dos Guararapes

Email: [renatavmarcelino@gmail.com](mailto:renatavmarcelino@gmail.com)

**Ana Paula Pimentel Cassilhas <sup>1</sup>**

Docente da AFYA Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão dos Guararapes

Email: [ana.cassilhas@afya.com.br](mailto:ana.cassilhas@afya.com.br)

1- AFYA Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão dos Guararapes

\*Autor para correspondência

**Renata de Vasconcelos Marcelino**

Email: [renatavmarcelino@gmail.com](mailto:renatavmarcelino@gmail.com)

Rua Dom Sebastião Leme, nº140, apto 601, Graças

CEP: 52011-160 - Recife - PE

## **Púrpura Trombocitopênica Trombótica Imune: Revisão Integrativa**

**RESUMO:** A púrpura trombocitopênica trombótica imune - PTTI é caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia grave e lesão isquêmica de órgãos-alvo devido a trombos microvasculares ricos em plaquetas. Essas alterações resultam da deficiência grave da ADAMTS13 - A desintegrina e metaloprotease com oito repetições de trombospondina tipo 1, sendo a 13<sup>o</sup> enzima de uma família de 19 enzimas, responsável pela clivagem específica dos grandes multímeros do VWF, sua insuficiência resulta no acúmulo desses grandes multímeros no plasma, propiciando agregação de plaquetas e oclusão difusa de artéolas e capilares. A PPTI é geralmente adquirida e mais comumente devido à presença de auto-anticorpos circulantes anti-ADAMTS13. Esta revisão objetiva retratar as características da PTTI, como é feito seu diagnóstico e tratamento. Para a construção desta revisão integrativa, realizou-se uma busca eletrônica de artigos de periodicidade, na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), nas bases de dados do Pubmed, Lilacs, Medline e Scielo. Foram utilizados artigos escritos nas línguas portuguesa e inglesa; publicados e indexados entre os anos 2018 a 2023 nas bases de dados escolhidas, que respondiam um dos seguintes questionamentos: como diagnosticar PTTI e quais os protocolos terapêuticos disponíveis para esta patologia? Pacientes com PTTI apresentam alto risco de falência grave de órgãos e a internação na unidade de terapia intensiva - UTI deve sempre ser considerada assim que houver suspeita do diagnóstico de PTTI, na impossibilidade de dosar o ADAMTS13, o uso do Escore PLASMIC- contagem de plaquetas, hemólise, atividade cancerígena, história de transplante sólido ou de medula óssea, razão normalizada internacional - INR, volume corpuscular médio – VCM e creatinina, provavelmente é seguro para o diagnóstico e tratamento com plasmaferese terapêutica e corticoides. A terapia tripla com imunobiológicos: rituximabe - anti-CD20 e o caplacizumabe - anti-vWF parecem melhorar curso clínico da doença e prognóstico, no entanto é necessário a dosagem do ADAMTS -13 e novas terapias promissoras , como a a ADAMTS-13 recombinante, estão em avaliação. Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos ainda uma longa estrada a se percorrer para o padrão ouro de diagnóstico e tratamento.

**Palavras-chave:** “Púrpura Trombocitopênica Trombótica”, “Plasmaferese Terapêutica”, “Caplacizumabe”, “ADAMTS 13”.

## **Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Integrative Review**

**SUMMARY:** Immune thrombotic thrombocytopenic purpura - ITTP is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, severe thrombocytopenia and ischemic target organ damage due to platelet-rich microvascular thrombi. These changes result from severe deficiency of ADAMTS13 - A disintegrin and metalloprotease with eight repeats of thrombospondin type 1, being the 13th enzyme in a family of 19 enzymes, responsible for the specific cleavage of the large VWF multimers, its insufficiency results in the accumulation of these large multimers in plasma, leading to platelet aggregation and diffuse occlusion of arterioles and capillaries. ITTP is generally acquired and most commonly due to the presence of circulating anti-ADAMTS13 autoantibodies. This objective review portrays the characteristics of ITTP, how it is diagnosed and treated. To construct this integrative review, an electronic search for periodic articles was carried out in the Virtual Health Library (VHL), in the Pubmed, Lilacs, Medline and Scielo databases. Articles written in Portuguese and English were used; published and indexed between the years 2018 and 2023 in the chosen databases, which would answer one of the following questions: how to diagnose immune thrombotic thrombocytopenia purpura and what therapeutic protocols are available for this pathology? Patients with ITTP are at high risk of severe organ failure and admission to the intensive care unit - ICU should always be considered as soon as the diagnosis of TTP is suspected, if it is impossible to measure ADAMTS13, the use of the PLASMIC Score – platelet count, hemolysis, carcinogenic activity, history of solid or bone marrow transplant, international normalized ratio - INR, mean corpuscular volume - MCV, creatinine, probably safe for diagnosis, therapies with therapeutic plasmapheresis and corticosteroids. Triple therapy with immunobiologics: rituximab - anti-CD20 and caplacizumab - anti-vWF seem to improve the clinical course of the disease and prognosis, however it is necessary to measure ADAMTS-13 and new promising therapies, such as recombinant ADAMTS-13, are under evaluation. Despite diagnostic and therapeutic advances, there is still a long way to go towards the gold standard of diagnosis and treatment.

**Keywords:** “Thrombotic Thrombocytopenic Purpura”, “Therapeutic Plasmapheresis”, “Caplacizumab”, “ADAMTS 13”.

## INTRODUÇÃO

As microangiopatias trombóticas - MATs constituem um grupo heterogêneo de doenças com fisiopatologias distintas caracterizadas pela formação disseminada de trombos nas arteríolas e capilares, caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e isquemia de múltiplos órgãos <sup>1,2</sup>.

História clínica e exames laboratoriais são essenciais para o diagnóstico diferencial das MATs – Púrpura Trombocitopênica Trombótica, Síndrome Hemolítico Urêmica Shiga Toxina, Síndrome Hemolítico Urêmica Complemento Mediada, Microangiopatia Trombótica associada a Transplante de Medula Óssea ou Droga Induzida <sup>1,2</sup>.

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica – PTT, foi primeiro descrita em 1924, por Dr Eli Moschcowitz, em uma adolescente com história de febre, fraqueza, sintomas neurológicos focais e trombocitopenia grave, que foi a óbito em uma semana e a autópsia revelou trombos nas arteríolas terminais e capilares de vários órgãos <sup>3</sup>.

A PTT é caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, com trombocitopenia e isquemia variável de órgãos, sendo mais frequente neurológica, cardíaca ou renal. A PTT, de acordo com o mecanismo de deficiência de ADAMTS13 é classificada em congênita – herdada ou imunomediada - adquirida <sup>3</sup>.

A PTT imunomediada - PTTi em 90% dos casos geralmente ocorre na fase adulta com prevalência de 15 casos por milhão e a incidência anual é de 1,5 a 6 casos por um milhão ano em adultos e essa discrepância é provavelmente devido a fatores demográficos no país de origem<sup>2,4</sup>. Na França e Alemanha a incidência é de 1,5 casos por milhão por ano, nos EUA de 2,99 casos por milhão ano, possivelmente devido a maior proporção de afro-americanos que tem uma taxa de incidência oito vezes maior<sup>2</sup>. A probabilidade em mulheres é duas a três vezes maior em mulheres, idade mediana quarta década e a obesidade mórbida tem sido sugerida como PTT grave com risco aumentado para complicações <sup>2,4</sup>.

Os achados mais prevalentes são trombocitopenia, geralmente inferior a 30.000 x 10/l e anemia hemolítica microangiopática com esquistócitos no esfregaço de sangue; ambos estão associados aos seus sinais relativos de sangramento cutâneo e mucoso, fraqueza e dispnéia <sup>2,4</sup>.

O cérebro é afetado em até 70 a 90% dos casos, com uma ampla gama de sintomas, desde dor de cabeça e comprometimento do estado mental até acidente

vascular cerebral isquêmico, convulsões e coma <sup>2</sup>. Manifestações cardíacas estão presentes em 22% dos casos - dor torácica, arritmias, síncope e aumento de enzimas cardíacas 59%, mas o infarto do miocárdio é raro <sup>2</sup>. O envolvimento renal é incomum, contudo, a presença de insuficiência renal não exclui o diagnóstico <sup>2,5</sup>. Distúrbios gastrointestinais, pancreatite e de forma mais rara hemorragia digestiva de origem isquêmica tem sido relatados, a trombose vascular venosa ou arterial é comum nos pacientes em unidades de terapia intensiva <sup>2</sup>.

O diagnóstico e o tratamento oportunos são cruciais e, na maioria dos casos, é necessário internar o paciente em unidade de terapia intensiva - UTI para avaliação contínua. Vários estudos demonstram que a internação em UTI varia entre 40% a 100% , seja para início da terapêutica com terapia de troca plasmática – plasmaferese ou terapias de suporte à vida <sup>2</sup>.

No Brasil, na maioria dos serviços médicos, não há padronização nos testes que quantificam a atividade da enzima ADAMTS13, principalmente devido ao custo, desta forma escores diagnósticos têm sido utilizados nos últimos anos com o objetivo de aumentar a precisão do diagnóstico clínico e início de terapia precoce <sup>6</sup>. A pontuação PLASMIC - Quadro 1, mostrou ser capaz de prever clinicamente a deficiência grave de ADAMTS13 com AUROC - número único que descreve o desempenho de um modelo através de congregação de várias variáveis, devendo estar o mais próximo de 1 - de 0,91 - validação externa a 0,95 – validação interna e o escore Francês – Quadro 2 que identificou três variáveis preditivas para deficiência grave de ADAMTS13, AUROC 0,91 <sup>6</sup>.

A ADAMTS-13 é uma enzima criticamente importante na fisiopatologia da PTTI, uma desintegrina e metaloprotease com repetições de trombospondina tipo 1, membro 13, é uma enzima sintetizada no fígado capaz de clivar grandes multímeros do Fator de von Willebrand - FvW <sup>3,4</sup>. Em condições fisiológicas, as células endoteliais liberam multímeros ultra grandes de vWF na circulação <sup>3,4</sup>. No sangue, esses multímeros exalam altas forças de cisalhamento e, em um ponto crítico, a força desdobra o domínio A2 do FvW. A ADAMTS identificam este local e clivam FvW progressivamente, levando assim a multímeros menores que são menos adesivos às plaquetas <sup>3,4</sup>.

Quadro 1: Descrição de Escore PLASMIC

|                                                                                                                                  |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Contagem de plaquetas $<30 \times 10^9/L$                                                                                        | 1                    |
| Hemólise variável (contagem de reticulócito elevada, haptoglobina indetectável ou bilirrubina - indireta $>2.0 \text{ mg/dL}$ ). | 1                    |
| Ausência de câncer em atividade                                                                                                  | 1                    |
| Sem história de transplante sólido ou medula óssea                                                                               | 1                    |
| MCV $<90 \text{ fL}$                                                                                                             | 1                    |
| INR $<1.5$                                                                                                                       | 1                    |
| Creatinina $<2.0 \text{ mg/dL}$ .                                                                                                | 1                    |
| 0 - 4                                                                                                                            | Baixo 0-4%           |
| 5                                                                                                                                | Intermediário: 5-24% |
| 6-7                                                                                                                              | Alto: 60 – 82%       |

INR: razão normalizada internacional; VCM: volume corpuscular médio

Fonte: Oliveira, 2019

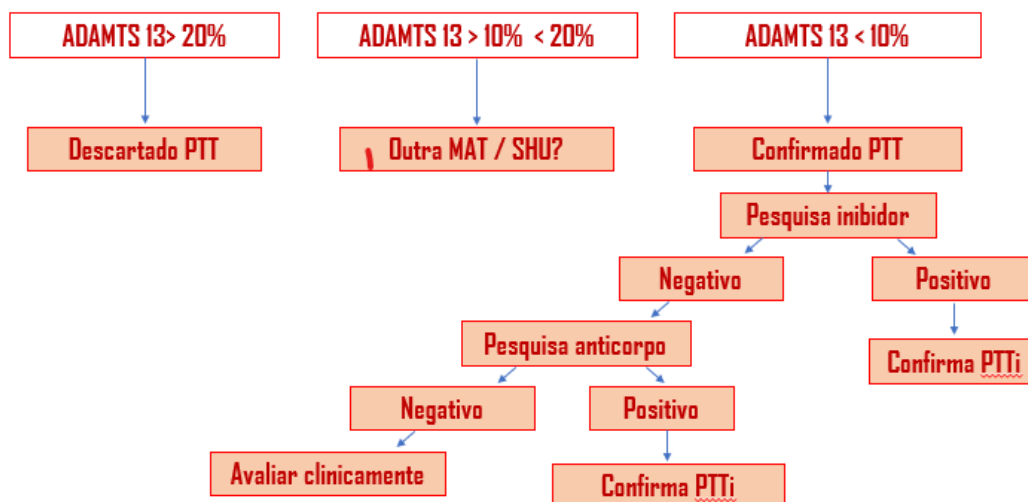
Quadro 2: Descrição do Score Francês

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| Creatinina $>2.26 \text{ mg/dL}$            | 1   |
| Contagem de plaquetas $<3 \times 10^{10}/L$ | 1   |
| 0                                           | 2%  |
| 1                                           | 70% |
| 2                                           | 94% |

Fonte: Oliveira, 2019

Embora a deficiência de ADAMTS-13 seja necessária para causar PTT, não é suficiente para induzir a síndrome clínica. Isso foi observado em alguns pacientes a longo prazo e, posteriormente, apresentaram baixa atividade da ADAMTS-13 sem a síndrome clínica <sup>3</sup>.

A hipótese do “segundo gatilho” explica que algumas condições, como infecções, gravidez e inflamação, aumentam o nível plasmático de FVW, conduzindo à PTTI<sup>3</sup>. Neste contexto a PTTI ocorre em pacientes com a presença de autoanticorpos com grave deficiência de ADAMTS13 mediada – figura1<sup>4</sup>.



Fonte: Adaptado Sukumar et al, 2021.

Figura 1: Fluxograma diagnóstico atividade de ADAMTS13

O tratamento da PTTI é um desafio, tratamento atual para os casos confirmados de PTTI é a terapia tripla com plasmaférese terapêutica, imunossupressores – corticoide e rituxmabe e caplacizumabe <sup>7,8,9</sup>. Acredita-se que a plasmaferese diária remova, os autoanticorpos contra ADAMTS13, enquanto repõe a enzima com o plasma do doador como fluido de reposição <sup>7</sup>. O corticoide, continuam como terapia de primeira linha, devido a natureza autoimune da PTTI, inibindo também o sistema imunológico juntamente com o rituxmabe <sup>7,8,9</sup>. O rituxmabe deve ser administrado no início do diagnóstico para desacelerar a produção de autoanticorpos, que pode encurtar o curso da doença <sup>7</sup>.

Outros medicamentos como vincristina, ciclosporina A, ciclofosfamida e bortezomibe podem ser úteis em casos refratários, suprimindo a produção de autoanticorpos <sup>10</sup>.

O tratamento mais recente envolve um nanoanticorpo - caplacizumabe, um fragmento de imunoglobulina bivalente de domínio variável humanizado anti-fator de von Willebrand, inibe a interação entre multímeros do FVW e plaquetas <sup>8</sup>. O caplacizumab foi associado a uma normalização mais rápida da contagem de

plaquetas; uma menor incidência de um composto de morte relacionada à PTTI, recorrência de PTTI ou evento tromboembólico durante o período de tratamento; e uma taxa mais baixa de recorrência de PTTI durante o ensaio do que o placebo, estudo Hércules <sup>9</sup>.

Nesta revisão exploramos os desafios do diagnóstico e tratamento da PTTI com o intuito de contribuir com o melhor prognóstico em casos novos, de uma doença rara, fatal, mas com possibilidade de 90% de cura com a disponibilidade de exames específicos acompanhado de terapia avançada com imunobiológicos.

### **OBJETIVO GERAL:**

Realizar uma revisão integrativa da PTTI com base no diagnóstico e tratamento

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Revisar estudos de diagnóstico de PTTI usando o escore PLASMIC e dosagem da enzima ADAMTS13;
2. Avaliar resultados de protocolos terapêuticos com uso de imunobiológicos: rituximabe - anti-CD20 e o caplacizumabe - anti-vWF

### **METODOLOGIA:**

Esta pesquisa foi realizada através da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) nas bases de dados do Medical Publications - PubMed, Scientific Electronic Library Online - SciELO, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online - Medline, para responder o seguinte questionamento: como diagnosticar púrpura trombocitopênica trombótica imune e quais os protocolos terapêuticos disponíveis para esta patologia? Por meio do cruzamento simultâneo entre os descritores “Púrpura Trombocitopênica Trombótica”, “Plamaférese Terapêutica”, “Caplacizumabe” ‘ADAMTS 13” foram encontrados 720 – setecentos e vinte, dos quais 20 vinte foram selecionados, destes 5 excluídos, perfazendo um total de 15 - quinze artigos - Quadro 3.

Quanto aos critérios de inclusão foram aceitos artigos originais, publicados e disponíveis na íntegra, revisões, ensaios clínicos, meta-análises retrospectivas, randomizados controlados, escritos na língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2018 e 2023. Em relação aos critérios de exclusão foram dispensados artigos que não fossem voltados para a temática central – diagnóstico e tratamento,

aplicados filtros de texto completo, foram excluídos 5 - cinco artigos: 1 – um de PTT hereditária, 1 – um artigo com discrepância de ano de publicação, 1 – um artigo em pediatria e 2 – dois associados a covid19 e vírus da imunodeficiência humana – HIV.

Os revisores compilaram suas anotações em uma planilha de Excel para posterior análise. O presente estudo não ofereceu risco, considerando que se trata de um projeto de revisão integrativa. Não se observa benefício direto para o paciente, no entanto devido à escassez de publicações de dados nacionais podem servir como referência para novos casos.

Segundo as recomendações éticas do Ministério da Saúde, na Resolução 196, de 10 de outubro de 1986, inciso III, alínea J: "prover procedimentos que assegurem a confiabilidade e a utilização de informações sem prejuízo das pessoas" - BRASIL, 1996. O presente projeto por se tratar de uma revisão integrativa de pesquisa não necessita aprovação do comitê de ética.

No Quadro 3 há a distribuição dos artigos utilizados nesta revisão segundo o nome da publicação, autores, revista e ano

Quadro 3 : Artigos selecionados para revisão integrativa

| ARTIGO e ANO                                                                                         | AUTORES              | REVISTA                 | ANO DE PUBLICAÇÃO                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severe Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) with Organ Failure in Critically Ill Patients, 2022 | Fodil S et al.       | J Clin Med              | A indicação de UTI permite um monitoramento rigoroso.                                                                                                             |
| Emerging Concepts in Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, 2021.                               | Laghmouchi A, et al. | Front Immunol           | As infecções podem levar à perda de tolerância, resultando na mudança da homeostase imunológica para autoimunidade                                                |
| Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2021.               | Sukumar S et al.     | J Clin Med              | O acompanhamento a longo prazo é fundamental para monitorar recaída                                                                                               |
| Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine, 2018.           | Coppo P et al.       | Res Pract Tromb Haemost | O uso de inibidor de interação de plaquetas e fator de von Willebrand demonstrou eficácia em grandes ensaios clínicos através da formação de novos microtrombos e |

|                                                                                                                                                         |                      |                                          |                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                         |                      |                                          | proteção de órgãos contra isquemia.                                                                                                                                            |
| Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy, 2022.                                                                                            | Thompson GL et al.   | Int J Lab Hematol                        | Microangiopatias trombóticas nos últimos 20 anos vem a ter sucesso com terapias alvos revolucionando o desfecho do paciente                                                    |
| Thrombotic thrombocytopenic purpura with neurological impairment: A Review, 2022.                                                                       | Zhu H, et al.        | Medicine (Baltimore)                     | A importância do reconhecimento precoce de PTT com apresentação atípica.                                                                                                       |
| Plasmic score applicability for the diagnosis of thrombotic microangiopathy associated with ADAMTS13-acquired deficiency in a developing country, 2019. | Oliveira D S, et al. | Hematology, Transfusion and Cell Therapy | O escore PLASMIC pode ser útil para um diagnóstico precoce e indicar quais pacientes se beneficiaram do tratamento em países em desenvolvimento.                               |
| ADAMTS13 conformations and mechanism of inhibition in immune thrombotic thrombocytopenic purpura, 2022.                                                 | Halkidis K et al.    | J Thromb Haemost                         | Pacientes com PTTI os anticorpos policlonais têm como alvo vários domínios da ADAMTS13.                                                                                        |
| The standard of care for immune thrombotic thrombocytopenic purpura today, 2021.                                                                        | Zhen X L.            | J Thromb Haemost                         | Propõe a terapia tripla como padrão de tratamento para PTTI agudo.                                                                                                             |
| How I treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura after hospital discharge, 2019.                                                         | Akwaa F et al.       | Blood                                    | Discute a necessidade de acompanhar os pacientes com PTTI após alta e a longo prazo em ambiente ambulatorial.                                                                  |
| Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, 2019.                                                                          | Scully M et al.      | N Engl J Med                             | O tratamento com caplacizumabe foi associado a uma normalização de plaquetas mais rápida, menor incidência de morte, recorrência e evento tromboembólico relacionado a doença. |

|                                                                                                     |                     |                      |                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Recent advances in the management of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura, 2022.     | Bae SH et al.       | Blood Res            | O acompanhamento meticoloso dos sobreviventes da PTT a longo prazo é crucial.                                                                                                        |
| Unresponsive Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Challenges and Solutions, 2021.             | Lemiale V et al.    | Ther Clin Risk Manag | As opções terapêuticas em PTT refratária consistem no aumento da suplementação do ADAMTS13, aumento da imunossupressão e inibição da adesão do fator de von Willebrand às plaquetas. |
| Immune thrombotic thrombocytopenic purpura: Spotlight on long-term outcomes and survivorship, 2023. | Selvakumar S et al. | Front Med Lausanne   | A dosagem de ADAMTS 13 durante a remissão clínica emergiu como um importante fator de risco alto para recaída de PTTI.                                                               |

Fonte: Trabalhos selecionados

## RESULTADOS

A nomenclatura, classificação e gestão de vários MATs estão em constante evolução à medida que novos estudos são publicados, portanto uma avaliação clínica e laboratorial minuciosa é essencial para o diagnóstico diferencial de MATs e chegar a um diagnóstico preciso, o que é fundamental para um tratamento adequado <sup>1,5</sup>.

A PTT é uma microangiopatia trombótica rara caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e disfunção orgânica grave devido a trombose, desta forma o manejo inicial em UTI deve ser sempre considerado <sup>2</sup>.

A PTT pode se apresentar como uma doença complicada cerebrovascular, lesão medular, síndrome de encefalopatia posterior reversível - PRES, sintomas ansiosos-depressivos e declínio cognitivo, sendo importante o reconhecimento precoce em pacientes com apresentação clínica atípica que podem não ter o quadro clínico ou laboratorial esperado <sup>2, 11</sup>. Essas alterações resultam da deficiência grave de ADAMTS13 que é frequentemente imunomediada devido a autoanticorpos anti-ADAMTS13, no entanto os mecanismos genéticos que levam a quebra da tolerância precisam ser descobertos <sup>12</sup>.

Em condições fisiológicas, o ADAMTS13 plasmático existe predominantemente em sua conformação de forma latente, que pode ser ativada pela redução do pH, ligação do ligante e ligação de um anticorpo contra os domínios distais do

ADAMTS13. Em pacientes com PTTI os anticorpos policlonais têm como alvo vários domínios da ADAMTS13 <sup>3,12,13</sup>.

O diagnóstico diferencial entre PTTI requer exames laboratoriais específicos - a medição da atividade da enzima ADAMTS13, que nem sempre está disponível, no entanto, mesmo sem acesso ao exame, é necessário o manejo clínico imediato, para isso foram desenvolvidos sistemas de pontuação para facilitar a previsão de deficiência grave de ADAMTS13 <sup>2</sup>. Estudo retrospectivo realizado em um hospital terciário da região Nordeste do Brasil refere que os pacientes foram analisados em dois grupos: atividade ADAMTS13 <10% e atividade >10% <sup>6</sup>. Os pacientes foram estratificados de acordo com o escore PLASMIC e foi avaliado o nível de concordância entre o escore PLASMIC e a atividade ADAMTS13 onde oito pacientes com microangiopatia trombótica foram incluídos<sup>6</sup>. Como resultado quatro pacientes apresentaram atividade ADAMTS13 <10%, todos com escore PLASMIC = 6<sup>6</sup>. Os outros quatro tiveram atividade ADAMTS13 >10%, todos com pontuação <6. Com base em uma pontuação = 6 para diagnóstico presuntivo de PTT, onde foi obtido 100% de acurácia diagnóstica na amostra estudada<sup>6</sup>. A pontuação PLASMIC também foi capaz de prever com precisão a resposta à plasmaferese e o risco de resultados desfavoráveis a longo prazo <sup>6</sup>.

Os resultados dos ensaios clínicos e os dados do mundo real demonstraram a eficácia e segurança da terapia tríplice que consiste em plasmaferese terapêutica, caplacizumabe e imunossupressores – por exemplo, corticosteroides e rituximabe para PTTI <sup>7</sup>. Tal estratégia terapêutica acelerou a normalização da contagem de plaquetas, diminuiu o tempo de permanência na unidade de cuidados intensivos e no hospital, no entanto o mais importante é reduziu a taxa de mortalidade <sup>4,7</sup>.

Entre os pacientes com PTT, o tratamento com caplacizumabe foi associado a uma normalização mais rápida da contagem de plaquetas; uma menor incidência de um composto de morte relacionada à PTT, recorrência de PTT ou evento tromboembólico durante o período de tratamento; e uma taxa mais baixa de recorrência de PTT durante o ensaio do que o placebo <sup>9</sup>.

Existe o risco de recaída e de complicações a longo prazo que incluem déficit neurocognitivos e eventos cardiovasculares em pacientes em remissão após recuperação de um episódio agudo de PTTI <sup>8</sup>. Os dados sobre os fatores de risco para o desenvolvimento dessas complicações, o rastreamento adequado e o tratamento

são limitados devido à escassez de pesquisas <sup>8</sup>.

O tratamento com caplacizumabe, um nanocorpo antifator de von Willebrand, resultou não só em um tempo de resposta mais rápido para a contagem de plaquetas como também redução significativa nas mortes relacionadas a PTTI e menor incidência de PTTI refratária e o acompanhamento a longo prazo dos sobreviventes da PTT é crucial <sup>10</sup>.

A equipe multidisciplinar desempenha um papel crucial durante a internação e no período de reabilitação devido a possíveis danos residuais relacionados a trombogênese e os avanços no diagnóstico e no tratamento melhoraram dramaticamente a sobrevida da TTPI <sup>14,15</sup>.

## DISCUSSÃO

A PTTI faz parte do diagnóstico diferencial das MATs e apesar dos avanços, nas duas últimas décadas, parece haver uma constante evolução desde nomenclatura e classificação, como também nos avanços terapêuticos com imunobiológicos, o que caracteriza a necessidade de novas pesquisas <sup>1,5</sup>.

O diagnóstico clínico da PTTI é um desafio devido as várias formas de apresentação clínica caracterizadas por anemia microangiopática com microtrombos em vários órgãos, principalmente cérebro, intestino, rins e coração e para auxiliar o diagnóstico ferramentas como o escore Francês e PLASMIC são seguros para iniciar o tratamento e até mesmo acompanhar quando a dosagem do ADAMTS 13 não esteja disponível <sup>2,6,11</sup>.

O escore PLASMIC obteve 100% de acurácia no estudo brasileiro, o que leva a crer que o tratamento com corticoide e plasmaferese pode ser iniciado mesmo sem a dosagem do ADAMTS13, no entanto a terapia com imunomoduladores exige a dosagem a dosagem enzimática na doença aguda e na manutenção, sendo a ausência do teste um impeditivo para terapias direcionadas a PTTI <sup>4,5,6,9</sup>.

O diagnóstico laboratorial com dosagem da ADAMTS13 e sua deficiência confirma a suspeita clínica, no entanto não é um biomarcador preditivo perfeito, nem todos os pacientes com atividade gravemente deficientes apresentam recaída e pacientes com TTPI os anticorpos policlonais tem vários domínios da ADAMTS13 e apesar dos avanços diagnósticos é necessário elucidar a estrutura, função, bem como a regulamentação da atividade ADAMTS13, mecanismos de inibição mediada por

anticorpos e fisiopatologia da PTTI para melhora do manejo clínico <sup>3,13</sup>.

A terapia tríplice com plasmaferese terapêutica, corticoide, rituxmabe e caplacizumabe em conjunto com cuidados de terapia intensiva e equipe multidisciplinar parecer mudar o curso clínico da doença e seu prognóstico, no entanto os pacientes devem ser acompanhados rotineiramente após alta hospitalar, assim como terapias de reabilitação quando necessário devem ser iniciadas com brevidade. <sup>3,9,10</sup>. A terapia com TPE pode ser descontinuada com segurança assim que a contagem de plaquetas estiver normalizada por dois dias, mas o caplacizumabe não deve ser descontinuado até que a remissão clínica e pelo menos a remissão parcial da ADAMTS13 sejam alcançadas <sup>7</sup>.

O panorama terapêutico da PTTi evoluiu durante os últimos 10 anos com o uso mais amplo de rituximabe e caplacizumabe como terapia de primeira linha <sup>9,12,14,15</sup>. Futuros estudos em UTI serão capazes de determinar com precisão o impacto dessas novas estratégias padronizadas em termos de falência de órgãos, mortalidade e resultados em longo prazo <sup>2, 12,14,15</sup>.

Paciente com exacerbação da doença, não responsivos ou refratários a terapia tríplice é de difícil condução e protocolos com troca plasmática dobrada, corticoide em alta dose, e terapias de segunda linha como ciclofosfamida, vincristina, bortezomibe e outros imunomoduladores vem sendo propostos, no entanto com dados escassos <sup>8,14</sup>. O caplacizumabe é a única droga direcionada ao tratamento da PTTI e demonstrou reduzir as taxas de exacerbação <sup>8</sup>. Novas terapias promissoras, como a ADAMTS-13 recombinante, estão em avaliação e podem mudar o futuro desses pacientes<sup>14</sup>.

## **CONCLUSÃO:**

Em relação ao diagnóstico o uso do escore PLASMIC, na impossibilidade da dosagem do ADAMTS13, provavelmente é seguro para o diagnóstico e para iniciar o tratamento com corticoide e plasmaferese terapêutica. No entanto, para uso de imunobiológicos, principalmente o caplacizumab, é necessário dosar ADAMTS13;

Em relação ao tratamento a terapia tríplice com plasmaferese terapêutica, imunossuppressores e caplacizumabe parecem mudar o curso clínico da doença e o caplacizumabe é imprescindível para o tratamento e redução das taxas de exacerbação da doença. Terapias promissoras, como a a ADAMTS-13 recombinante, estão em avaliação.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS:**

Pacientes com PTTI apresentam alto risco de falência grave de órgãos e a internação na UTI deve sempre ser considerada assim que houver suspeita do diagnóstico de PTTI, na impossibilidade de dosar o ADAMTS13, o uso do escore PLASMIC provavelmente é seguro para o diagnóstico e início precoce da terapia. O tratamento com imunobiológicos associados a plasmaferese terapêutica e corticoides parece mudar o curso clínico da doença e prognóstico. O caplacizumabe é imprescindível para o tratamento e redução das taxas de exacerbação da doença. Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos parece haver uma longa estrada a se percorrer para o padrão ouro de diagnóstico e tratamento da PTTI.

## REFERÊNCIAS

1. Abou-Ismaïl.MY, Kapoor S, Citla Sridhar D, Nayak L, Ahuja S. Thrombotic microangiopathies: an illustrated review. *Res. Pract. Thromb. Haemost*, 2022;6: e12708.
2. Fodil S, Zafrani L. Severe Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) with Organ Failure in Critically Ill Patients. *J Clin Med*. 2022 Feb 19;11(4):1103.
3. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, *J Clin Med*, 2021 Feb 2;10(3):536.
4. Coppo P, Cuker A, George JN Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine, *Res Pract Thromb Haemost*, 2018 Nov 16;3(1):26-37.
5. Thompson GL, Kavanagh D. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol*, 2022 Sep;44 Suppl 1(Suppl 1):101-113.
6. Oliveira D S, Lima TG, Benevides N F L, Barbosa S A T, Oliveira M A., Boris N P, Silva H F. Plasmic score applicability for the diagnosis of thrombotic microangiopathy associated with ADAMTS13-acquired deficiency in a developing country. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019 Apr-Jun;41(2):119-124.
7. Zheng XL The standard of care for immune thrombotic thrombocytopenic purpura today. *J Thromb Haemost*, 2021 Aug;19(8):1864-1871.
8. Akwaa F, Antun A, Cataland S R. How I treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura after hospital discharge, *Blood*. 2022 Aug 4;140(5):438-444.
9. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):335-346.
10. Bae SH, Kim SH, Bang SM. Recent advances in the management of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Res*. 2022 Apr 30;57(S1):37-43.
11. Zhu H, Liu J-Y Thrombotic thrombocytopenic purpura with neurological impairment: A Review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 9; 101(49): e31851
12. Laghmouchi A, Graça NAG, Voorberg J. Emerging Concepts in Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Immunol*. 2021 Nov 11;12:757192.
13. Halkidis K, Zheng XL. ADAMTS13 conformations and mechanism of inhibition in immune thrombotic thrombocytopenic purpura, *Thromb Haemost*, 2022 Oct;20(10):2197-2203
14. Lemiale V, Valade S, Mariotte E. Purpura (TTP): Challenges and Solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2021 Jun 3;17:577-587.
15. Selvakumar S, Liu A, Chaturvedi S. Immune thrombotic thrombocytopenic purpura: Spotlight on long-term outcomes and survivorship. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1137019.